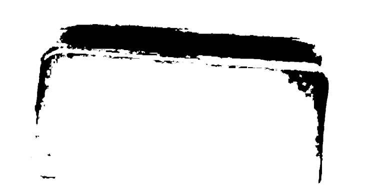




ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing,** Lyon; **E. Behring,** Marbourg; **C. Binz,** Bonn; **A. de Bókay,** Budapesth; **Ch. Bouchard,** Paris; **L. Brieger,** Berlin; **V. Cervello,** Palerme; **A. R. Cushny,** Londres; **J. Denys,** Louvain; **P. Ehrlich,** Francfort; **W. Filehne,** Breslau; **Th. R. Fraser,** Edimbourg; **J. Geppert,** Giessen; **P. Giacosa,** Turin; **E. Gley,** Paris; **F. Henrijean,** Liége; **J. F. Heymans,** Gand; **H. Kionka,** Jena; **R. Kobert,** Rostock; **T. Lauder Brunton,** Londres; **R. Lépine,** Lyon; **O. Liebreich,** Berlin; **K. Morishima,** Kyoto; **R. Paltauf,** Vienne; **J. Pohl,** Prague; **G. Pouchet,** Paris; **E. Roux,** Paris; **H. v. Tappeiner,** Munich.

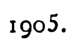
VOLUME XV (DÉDIÉ A C. BINZ)

avec 1 figure intercalée dans le texte, 8 graphiques, 7 planches et 1 portrait.



BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.



1905.



Table des matières du vol. XV (dédié à C. Binz).

J. F. Heymans et M. Kochmann : Carl Binz (avec portrait), p. 1.

Kakowski : Ueber den direkten Einfluss verschiedener Substanzen aut das Herz (4 Tafeln), p. 21.

N. Uschinsky : Ueber die Einführung hypertonischer Lösungen ins Blut, p. 141.

F. A. Foderá : Sul meccanismo dell'azione ematogena dei metalli pesanti, p. 151.

L. Camus et E. Gley : Comparaison entre l'action hématolytique et la toxicité du sérum d'anguille chez la marmotte (Arctomys Marmota), p. 159.

F. A. Foderá : Nuove ricerche sulla funzione antidotica dell'Ossigeno attivo, p. 171.

Helmuth Peters : Ueber Jodipin-Resorption, p. 189.

Edgar Zunz : Contribution à l'étude de la digestion des albumoses dans l'estomac et dans l'intestin grêle, p. 203.

A. Jodlbauer und H. Salvendi : Ueber die Wirkungen von Akridin, p. 223.

Georg Joannovics : Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Butter-u. der Essigsäure mit Rücksicht auf ihre Bedeutung für die menschliche Zirrhose, p. 241.

G. Haenen : De l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque pour différencier le colibacille d'avec le bacille typhique, p. 255.

A. Jodlbauer und G. Busck : Ueber die Wirkungen von Fluoreszeïn und Fluoreszeïn-Derivaten im Lichte und im Dunkeln, p. 263.

H. Kionka : Zur Kenntnis des Baldrians (1 Tafel), p. 279.

E. Rost : Zur Kenntnis der Ausscheidung der Borsäure (2 Kurven), p. 291.

M. Ide : Composés arsénicaux en présence d'albuminoïdes, p. 333.

C. J. Rothberger und H. Winterberg : Ueber die entgiftende Funktion der Leber gegenüber Strychnin, Atropin, Nikotin und Kurare, p. 339.

R. Lépine et Boulud : Effets de l'inhalation de chloroforme sur les substances sucrées du sang, p. 359.

H. Dreser : Ueber die Beeinflussung eines einfachen Lebensvorganges durch einen Arzneistoff (1 Figur), p. 365.

Erich Harnack und J. Laible : Ueber die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf den Wärmehaushalt des tierischen Körpers, p. 371.

A. Heffter : Studien über das Verhalten des Arsens im Organismus, p. 399.

Hans Meyer : Beitrag zur Kenntnis der Diphtherie-Vergiftung, p. 419.

Piero Giacosa : Sulla azione farmacologica dell'ossido di carbonio. p. 427.

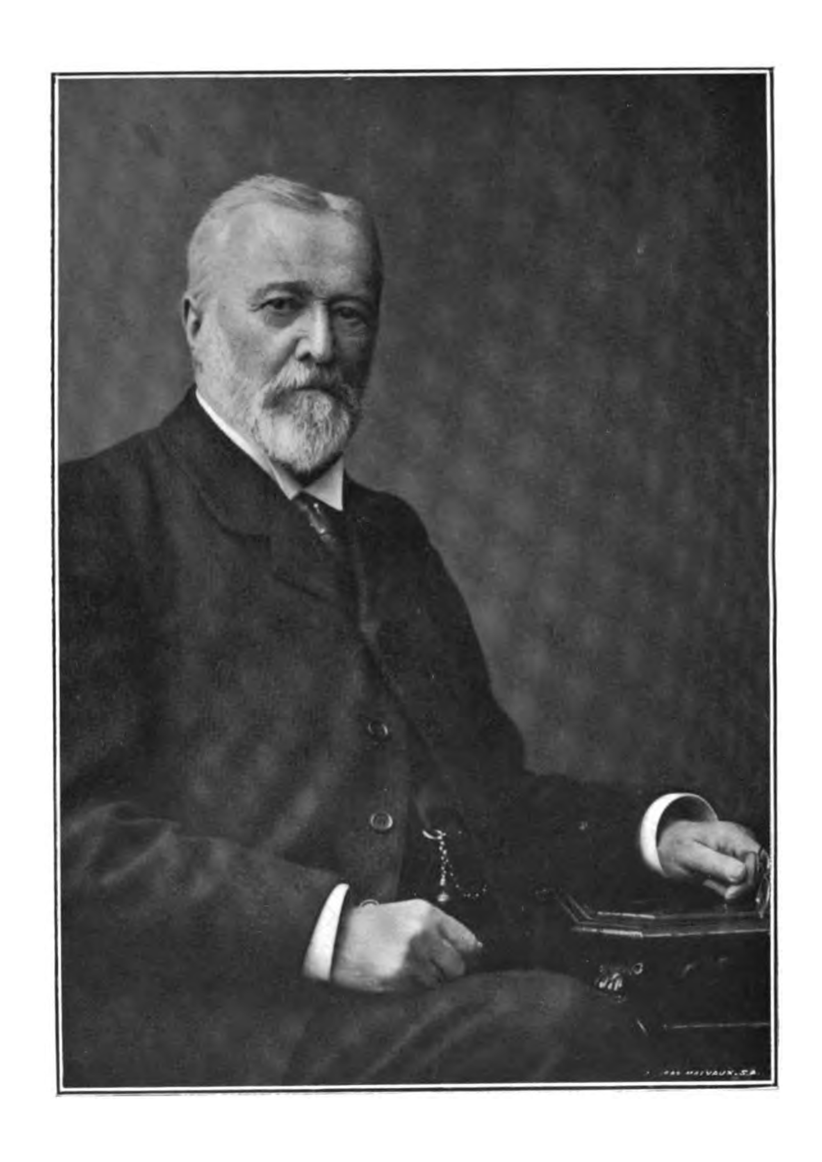
H. Dreser : Versuch den erregenden Einfluss pharmakologischer Agentien objektiv nachzuweisen (2 Tafeln), p. 437.

M. Kochmann : Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Alkohols auf den Blutkreislauf des Menschen (6 Kurven), p. 443.

G. Mansfeld : Inanition und Narkose, p. 467.

A. R. Cushny : On the Action of Calycanthine, p. 487.





Carl BINZ

Professeur à l'Université de Bonn.

Cher Maître,

A l'occasion de votre 50me anniversaire de docteur, veuillez accepter de la part des auteurs l'hommage de ce 15me volume des ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE, *comme témoignage de sympathie pour votre personne et d'admiration pour votre œuvre.*

Reposez un instant avec nous votre regard sur le portrait, la carrière et les travaux de ce noble représentant de la Pharmacologie que vous êtes!

J.-F. HEYMANS.

Gand, le 7 août 1905.

CARL BINZ.

Carl Binz wurde geboren zu Berncastel an der Mosel am 1. Juli 1832. Er beendete seine Gymnasialstudien zu Trier im Herbst 1851 und bezog die Universität Würzburg, später Bonn, wo er am 7. August 1855 die Doktorwürde erlangte. Im März 1856 empfing er die Bestallung als Arzt. Er war dann zwei Jahre Assistent der medizinischen Klinik zu Bonn, absolvierte hier beim Husarenregiment sein Dienstjahr, zog 1859 nach Neapel, wo er bis 1861 als Arzt tätig war, und ging von da nach Berlin, um sich von neuem den medizinischen Studien zu widmen. Er arbeitete hier hauptsächlich bei Virchow und hörte die Klinik bei Frerichs. Ende 1862 habilitierte er sich bei der medizinischen Fakultät zu Bonn für die Fächer der inneren Medizin und der Pharmakologie und wurde 1868 zum Professor extraordinarius mit dem Lehrauftrage für Pharmakologie ernannt. Er gründete das Pharmakologische Institut der Universität und wurde Anfang 1873 zum Ordinarius des Faches befördert. Zwei Anerbietungen zur Berufung auf andere deutsche Universitäten lehnte er ab und blieb dauernd in Bonn. 1885/86 war er Rektor der Universität und von 1874 an sechsmal Dekan der medizinischen Fakultät. Seit 1879 ist er Mitglied der Kommission zur Bearbeitung der Pharmakopöe des Deutschen Reiches und seit 1900 Mitglied des damals neu geschaffenen Reichsgesundheitsrats.

Die wissenschaftlichen Arbeiten von C. Binz und seinen Assistenten und Schülern sowie von solchen Kollegen, denen er in den Räumen des Pharmakologischen Instituts Gastfreundschaft bot, sind in dem Verzeichnisse aufgeführt. Er selbst pflegte ausser der experimentellen Pharmakologie noch besonders die Geschichte der Medizin.

Sein Lehrbuch « Grundzüge der Arzneimittellehre », Berlin, 1866 bis 1901, hatte in dieser Zeit dreizehn Auflagen und elf Uebersetzungen; sein grösseres Werk « Vorlesungen über Pharmakologie », Berlin, 1886 und 1891, hatte zwei Auflagen und vier Uebersetzungen.

Verzeichnis der medizinisch-wissenschaftlichen Arbeiten und Abhandlungen, die von 1867 bis 1905 aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn hervorgegangen sind.

1867.

Binz C. : Ueber die Wirkung antiseptischer Stoffe auf die Infusorien von Pflanzenjauche. Centralbl. f. d. med. Wiss., 20.

Herbst H. : Zur Kenntnis der antiseptischen Eigenschaften des Chinins. Doktordiss., Bonn.

Binz C. : Die Einwirkung des Chinins auf Protoplasmabewegungen. Arch. f. mikros. Anat. Bd. 3.

Scharrenbroich C. : Das Chinin. als Antiphlogisticum. Doktordiss. Bonn und Centralbl. f. d. med. Wiss., 52.

1868.

Binz C. : Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin. Hirschwald.

Urner F. A. : Die Chloressigsäure als Aetzmittel. Doktordiss. Bonn.

Binz C. : Chinin als Hemmnis eines Oxydationsvorganges. Centralbl. f. d. med. Wiss., 31.

Schwengers H. : Der Nachweis des Chinins im Harn. Doktordiss. Bonn.

Fickert Fr. : Experimenteller Beitrag über den Einfluss des Chinins bei Jauchevergiftung. Doktordiss. Bonn.

Jansen N. : Beiträge zur Heilung des Keuchhustens (mittelst Chinins). Doktordiss. Bonn. Auf Veranlassung, mit den Mitteln und unter Aufsicht des Pharmakolog. Instit. ausgeführt.

Conzen O. : Experimentelle Untersuchungen über einige Ersatzmittel des Chinins. Doktordiss. Bonn.

Binz C. : Pharmakologische Studien über Chinin. Virchow's Arch., Bd. 46.

— Die Verminderung der farblosen Blutkörperchen durch Chinin. Deutsche Klinik, 17.

— Der Einfluss des Weingeistes auf die Körperwärme bei gesunden und fiebernden Tieren. Sitzungsber. Niederhein. Ges. f. Natur- und Heilkunde. 7 Juni.

Bouvier C. : Untersuchungen über die Wirkung des Alkohols auf die Körpertemperatur. Pflüger's Arch., Bd. 2.

— Ueber die Wirkung des Alkohols auf die Körpertemperatur. Bonn. Neusser.



1870.

BINZ C. : Die antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol. Virchow's Arch., Bd. 51.

BAUM J. : Die Wirkung des Kampfers auf den tierischen Organismus. Centralbl. f. d. med. Wiss. 30.

GÜTZLOE E. : Ueber den Einfluss chemischer Agentien auf die Brownsche Molekularbewegung. Doktordiss. Bonn.

MAINZER M. : Ueber die Wirkung des Alkohols auf die Temperatur des gesunden Menschen. Doktordiss. Bonn.

SCHULTE A. : Ueber den Einfluss des Chinins auf einen Oxydationsprozess im Blute. Doktordiss. Bonn. Unter Mitwirkung von N. ZUNTZ. Wegen des Krieges war das Institut acht Monate geschlossen.

1871.

RANSONÉ J. H. R. : Ueber die Beziehungen des Chinins zum Blute. Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Weitere Studien über Chinin. Berl. klin. Wochenschr., 47, 48.

1872.

MÜLLER M. : Ueber Hämoglobin und Chinin. Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Quinine and the colourless bloodcorpuscles. Practitioner. London, Bd. 9.

BAUM J. : Beiträge zur Kenntniss der Kampferwirkung. Doktordiss. Bonn.

BOUVIER C. : Pharmakologische Studien über den Alkohol. Berlin. Hirschwald. Doktordiss. Bonn.

1873.

BINZ C. : Ueber Chinin und Blut. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 1.

SIEGEN TH. : Ueber die pharmakologischen Eigenschaften von Eucalyptus globulus. Doktordiss. Bonn.

GRISAR, V. V. : Experimentelle Beiträge zur Pharmakodynamik der ätherischen Oele. Doktordiss. Bonn.

v. MOSENGEIL, C. : Ueber Beziehungen des Cyclamins zu septischen Erscheinungen und zum Auftreten niederer Organismen in höher organisirten Geschöpfen. Arch. f. klin. Chir., Bd. 15.

WOLTERS H. : Ueber das Ferrum candens als sogenanntes Derivans. Doktordiss. Bonn.

1874.

PICK R. : Ueber das Amylnitrit und seine therapeutische Anwendung. Doktordiss. Bonn.



MEYER H. : Ueber den Einfluss einiger flüchtigen Stoffe auf die Zahl der farblosen Zellen im Kreislauf. Doktordiss. Bonn.

STRASSBURG G. : Ueber die Ausscheidung der Kohlensäure nach Chinin. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 2.

— Experimenteller Beitrag zur Wirkung des Alkohols im Fieber. Virchow's Arch., Bd. 60. (Auf Veranlassung und mit den Mitteln des Instituts von dessen Assistenten im Garnisonlazareth ausgeführt.)

BINZ C. : Der Anteil des Sauerstoffs an der Eiterbildung Virchow's Arch., Bd. 59.

1875.

DAUB P. : Ueber die Wirkung des Weingeistes auf die Körpertemperatur. Doktordiss. Bonn., 1874. Ferner im Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 3.

BINZ C. : Die Zerlegung des Jodkaliums im Organismus. Virchow's Arch , Bd. 62.

— Das Chinin. Nach den neueren pharmakologischen Arbeiten. Berlin. Hirschwald.

HERTZ A. : Das Chloroxaläthylin, toxikologisch und pharmakodynamisch untersucht. Doktordiss. Bonn.

PERETTI J. : Beiträge zur Toxikologie des Koffeins. Doktordiss. Bonn.

PICK R. : Zur physiologischen und therapeutischen Würdigung des Amylnitrits. Deutsche Arch. f. klin. Med., Bd. 17.

HEUBACH R. : Beiträge zur Pharmakodynamik des Chinins. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 5. — Mit literarischen und experimentellen Zusätzen von C. BINZ.

BINZ C. : Ueber einige Wirkungen ätherischer Oele. Ebd., Bd. 5.

— Der hemmende Einfluss einiger Pflanzenbasen auf organische Oxydationsvorgänge. Ber. d. deutsche chem. Ges., Bd. 8.

— Ueber den Werth des Weingeistes für die Ernährung. Sitzber. der Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk., 7 Juni.

— On some effects of Acohol. Journ. of Anat. and Physiol., Bd. 8.

— Erwiderung an H. KÖHLER in Halle. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 5.

SIEGFRIED : Ueber Hopfensurrogate. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspfl. Köln. Ferner : Sitzungsber. Niederrhein, 7. Dec.

1876.

BINZ C. : Die Ausscheidung des Weingeistes durch Nieren und Lungen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 6.



BINZ C. : Ueber Santoninvergiftung und deren Therapie. Ebd.
— Zur Wirkungsweise schlafmachender Stoffe. Ebd.
SCHMIDT F. A. : Ueber die angebliche Ausscheidung des Weingeistes durch die Lungen. Doktordiss. Bonn.
WILHELM L. : Einige Untersuchungen über schlafmachende Mittel. Doktordiss. Bonn.
PATTON G. F. : Ueber Aetiologie und Therapie des Heufiebers. Doktordiss. Bonn. Ferner : Virchow's Arch. Bd. 69.

1877.

BINZ C. : Das Chinin als äusseres Heilmittel. Dtsche. med Wochenschr., 44.
— Ueber den sogenannten Antagonismus zwischen Atropin und Morphin. Ebd., 133.
— Zur Theorie der Salicylsäure- und Chininwirkung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 7.
— Ueber einige Wirkungen ätherischer Oele. Zweite Abhandlung. Ebd. Bd. 8.
— Ueber Jodoform und Jodsäure. Ebd. Bd. 8.
HEUBACH H. : Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Ebd.
AUERBACH S. : Beiträge zur Lehre vom Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Doktordiss. Bonn.
MÖLLER C. : Untersuchungen über Jodoform u. Jodsäure. Doktordiss. Bonn.
ESCHRNBURG TH. : Ueber die Sehnennaht. Doktordiss. Bonn.

1878.

BINZ C. : Der Antheil des Sauerstoffs an der Eiterbildung. Zweite Abhandlung. Virchow's Arch., Bd. 73.
— Beiträge zur Kenntniss der Kaffeebestandtheile. Arch f. exper. Pathol. u Pharm., Bd. 9.
HEUBACH H. : Quantitative Bestimmung des Alkohols im Harn. Ebd. Bd. 8.
TACKE M. : Das chlorsaure Kali in medicinischer Hinsicht. Doktordiss. Bonn.
HEUBACH H : Bettendorf's Reagens auf Arsen. Berl klin. Wochenschr. 24.
BINZ C. : Die Einwirkung der Kohlensäure auf salicylsaures Natron. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 10.
— Ueber Reduction des chlorsauren Kalis. Ebd.
HEUBACH H. : Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Berl. klin. Wochenschr., 52.
BURGER H : Spectroskopische Untersuchungen über die Constitution von Lösungen. Ber. d. deutsch. chem. Ges.



1879.

BERTRAM F. E. : Toxikologische Untersuchungen über einige neue Arsenverbindungen. Doktordiss. Bonn.

BECKER A. : Versuche und Beobachtungen über die Anwendung des gerbsauren Chinins. Doktordiss. Bonn.

BARTH A. : Toxikologische Untersuchungen über den Chilisalpeter. Doktordiss. Bonn.

WEHBERG, H. : Die Salpetersäure im Brunnenwasser. Doktordiss. Bonn.

SCHULZ H. : Untersuchungen über Arsenverbindungen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 11.

BINZ C. u. SCHULZ H. : Die Arsengiftwirkungen vom chemischen Standpunkte betrachtet. Ebd.

— Ueber den arteriellen Druck bei Morphiumvergiftung. Deutsche med. Wochenschr., 48 u. 49.

— Das Gallertigwerden der Digitalisinfuse. Pharmaceut. Zeitung. Berlin. S. 506.

1880.

BINZ C. : Ueber den arteriellen Druck bei Morphiumvergiftungen. Dtsche. med. Wochenschr., 13.

— Toxikologisches über Jodpräparate. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 13.

— Jodsäure als Antipyreticum. Ebd.

— Einige neue Wirkungen des Natriumnitrits. Ebd.

— Narkotische Wirkung von Jod, Brom und Chlor. Ebd.

— Aphorismen und Versuche über schlafmachende Mittel. Ebd.

SCHULZ H. : Ueber den Parallelismus der Wirkungsart bei Coniin und Curare, sowie dessen klinische Bedeutung Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3.

WILCKINGHOFF W. : Medicinische Beiträge zur Kenntniss der Arnica montana. Doktordiss. Bonn.

BRAUN TH. : Das amerikanische Pfeilgift Curare als Heilmittel. Doktordiss. Bonn.

D'HAM F. : Ueber einige heilende und giftige Eigenschaften des Jods. Doktordiss. Bonn.

KOEPPE C. : Die Homöopathie Hahnemann's und die der Neuzeit. Eine vergleichende Studie. Doktordiss. Erweitert bei Hirschwald, Berlin, 1881.

C. : Ueber Pilze in arzneilichen Flüssigkeiten. Wiener med. Presse. 27 u. 28.



1881.

SIEGEN TH. : Das Eucalyptusöl zum antiseptischen Verband. Deutsche med. Wochenschr., 1880. 30 und 1881. 14.

SCHULZ H. : Das Eucalyptusöl. Pharmakologisch und klinisch dargestellt. Bonn.

BINZ C. : Die Darstellung und Anwendung des gerbsauren Chinins. Berl. klin. Wochenschr., 9.

SCHULZ H. : Weiterer Beitrag zur Theorie der Arsenwirkung. Arch. für exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 13.

— Ueber einige Wirkungen des salzsauren Oxaläthylins. Ebd.

BINZ C. u SCHULZ H. : Dritte Abhandlung zur Theorie der Arsenwirkungen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 14.

WATTS C. G. : Experimentelle Studien über den Einfluss der Organe auf die Arsenoxyde. Doktordiss. Bonn.

1882.

BINZ C. : Das Verhalten der Auswanderung farbloser Blutzellen zum Jodoform. Virchow's Arch., Bd. 89.

SCHULZ H. : Vierte Abhandlung zur Theorie der Arsenwirkungen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 15.

STRICKER C. : Experimentelle Untersuchungen über Arsenoxyde und Arsenwasserstoff. Doktordiss. Bonn.

MAYER J. N. : Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen der Oxalbasen. Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Ozonisirte Luft, ein schlafmachendes Gas. Berl. klin. Wochenschr. 1 u. 2.

SCHULZ H. : Die Zerlegung der Chloride durch Kohlensäure. Pflüger's Arch., Bd. 27.

ROOS A. : Ueber die Angriffspunkte der Blausäure im thierischen Organismus. Doktordiss. Bonn.

SCHULZ H. : Ueber die antiseptische Wirkung des Nickelchlorürs. Deuts. med. Wochenschr., 52.

BROCKHAUS E. : Studien über die Giftigkeit der Verunreinigungen des Kartoffelbrantweins. Centralbl. f. öffentl. Gesuntheitspfl. Bonn. S. 145.

1883.

MENCHE H. : Das Arbutin als Arzneimittel. Centralbl. f. klin. Med., 27.

BODLÄNDER G. : Die Ausscheidung aufgenommenen Weingeistes aus dem Körper. Pflüger's Arch. Bd. 32.



ARON TH.: Experimentelle Studien über das Schlangengift. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6.

BINZ C.: Antiseptica zu innerer Anwendung. Centralbl f. klin. Med., 18.

MEYER A.: Experimentelle Studien über den Einfluss des Ozons auf das Gehirn. Doktordiss. Bonn.

FISCHER E.: Ueber die Einwirkung des Ozons auf Gährung und Fäulniss Doktordiss. Bonn.

GEERKENS F.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen von Nickelsalzen. Doktordiss.

ARNTZ H.: Ueber den Einfluss des Chinins auf Wärmeabgabe und Wärmeproduction Pflüger's Arch., Bd. 31. (Der 2. Theil dieser Abhandlung wurde unter Prof. FINKLER's Leitung im thierphysiol. Laboratorium der Landwirthschaftl. Akad. zu Poppelsdorf ausgearbeitet, weil das Pharmakol. Institut nicht im Besitz eines für grössere Gasanalysen geeigneten Raumes war.)

UNGAR E. und BODLÄNDER G.: Der Zinngehalt der in verzinnten Conservebüchsen aufbewahrten Nahrungs- und Genussmittel und seine hygienische Bedeutung. Ergänzungsheft zum Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., Bonn.

KRUKENBERG G.: Untersuchungen über die Herkunft des Fruchtwassers. Arch. f. Gynäk, Bd. 32.

JUNKERS W.: Ueber fettige Entartung in Folge von Chloroforminhalationen. (Unter Leitung von Prof. UNGAR.) Doktordiss. Bonn.

1884.

BODLÄNDER G.: Experimenteller Beitrag zur Theorie der Narkose. Centralbl. f. klin. Med., 16.

BINZ C.: Die Wirkung ozonisirter Luft auf das Gehirn. Berl. klin. Wochenschr., 40.

INGENKAMP C.: Die geschichtliche Entwicklung unserer Kenntnisse von Fäulniss und Gährung. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 10.

SCHULZ H.: Die Giftigkeit der Phosphorsauerstoffverbindungen u. s. w. Arch. f. exper. Path. u Pharmak., Bd 18.

1885.

SCHMITZ A.: Ueber das Menthol und seine Wirkung. Centralbl. f. klin. Med., 32.

LÜSSEM F.: Experimentelle Studien über die Vergiftung durch Kohlenoxyd, Methan und Aethylen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 9.



Wershoven C. : Ueber den Einfluss des Weingeistes auf die menschliche Haut hinsichtlich der Wasserverdunstung und Wärmeabgabe. Doktordiss. Bonn.

Binz C. : Das Verhalten der Lymphkörperchen zum Chinin. Arch. f. Anat. und Physiol. Physiol. Abteil.

Füth J : Ueber den Einfluss des Weingeistes auf Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung Doktordiss. Bonn.

Mayer Heinrich ; Ueber Trichloressigsäure und Trichlorbuttersäure. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 21.

Bodländer G. : Zur Wirkung der Trichloressigsäure. Centralbl. f. klin. Med., 7 u. 12.

1886.

Schmid H. : Die Wasserverdunstung der menschlichen Haut unter dem Einfluss des Weingeistes. Doktordiss. Bonn.

Kochs W. : Zur Kenntniss der Verbrennungsproducte des Salpeterpapiers. Centralbl. f, klin. Med., 40.

— Die Bestimmung des Schwefels in Eiweisskörpern. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspfl. Bonn. Ergänzungsheft.

Bodländer G. : Ein neuer Apparat zur Bestimmung des thierischen Gaswechsels. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 11.

— Ueber den Einfluss des Weingeistes auf den Gaswechsel. Ebd.

Kochs W. : Die Wirkung des Cocains auf freipräparirte gemischte Nervenstränge. Centralbl. f. klin. Med., 46.

— Zur Wirkung der Nervengifte auf freipräparirte Nervensubstanz. Ebd., 51.

Ungar E. : Die Bedeutung der Magen-Darmschwimmprobe. Vierteljahrschr. f. ger. Med. N. F., Bd. 46.

1887.

Binz C. : Ueber die erregenden Wirkungen des Atropins. Deutsche med. Wochenschr., 2.

— Ueber Entstehen und Behindern der Eiterung. Centralbl. f. klin. Med., 30.

v. Noorden C. : Magensaftsecretion und Blutalkalescenz. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 22.

Krukenberg G. : Exper. Untersuchungen über den Uebergang geformter Elemente von der Mutter zur Frucht. Arch. f. Gynäk., Bd. 31.

Geppert J. : Die Einwirkung des Alkohols auf den Gaswechsel des Menschen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 22,



UNGAR E. und BODLÄNDER G. : Ueber die toxischen Wirkungen des Zinns, mit besonderer Berücksichtigung der durch den Gebrauch verzinnter Conservenbüchsen der Gesundheit drohenden Gefahren. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 2.

BEHRING : Ueber Jodoform und Acetylen. Deutsche med. Wochenschr., 20.

UNGAR E. : Ueber tötliche Nachwirkung der Chloroforminhalationen. Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med., Bd. 47.

BINZ C. : Ueber die erregenden Wirkungen des Atropins. Deutsche Arch. f. klin. Med., Bd. 41.

PLANGE O. : Ueber die Wirkung des Cyankaliums auf Art und Grösse der Atmung. Doktordiss. Bonn.

v. D. HELM A. : Versuche über einige arzneiliche Erregungsmittel. Doktordiss. Bonn.

BEHRING : Der antiseptische Werth der Silberlösungen und Behandlung von Milzbrand mit Silberlösungen Deutsche med. Wochenschr., 37 u. 38.

BODLÄNDER G. : Die Wasserausscheidung durch die menschliche Haut nach Aufnahme von Weingeist. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 13.

1888.

BEHRING E. : Ueber die Ursache der Immunität der Ratten gegen Milzbrand. Centralbl. f. klin. Med., 38.

BINZ C. : Toxikologisches über Hydroxylamin. Virchow's Arch., Bd. 113.

BEHRING : Ueber Quecksilbersublimat in eiweisshaltigen Flüssigkeiten. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk., 1.

HERMANS F. : Untersuchungen über den Einfluss des Moschus auf Thiere. Doktordiss. Bonn.

BEHRING : Cadaverin, Jodoform und Eiterung. Deutsche med. Wochenschr.

— Zur Kentniss der physiologischen und der toxischen Wirkungen des Pentamethylendiamins (Cadaverin L. BRIEGER). Ebd.

— Ueber den antiseptischen Werth des Creolins u. Bemerkungen über die Giftwirkungen antiseptischer Mittel. Deutsche militärärztl. Zeitschr., S. 338.

1889.

KOCHS W. : Eine neue Beleuchtungsmethode mittelst eigentümlich geformter Glaskörper. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 32.

GEPPERT J. : Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung. Berlin. Hirschwald.

OTTERBEIN J. : Toxikologische Untersuchungen über Oxalsäure. Doktordiss. Bonn.



SCHUBERT C. : Experimentelle Beiträge zur Toxikologie des Phosphors u. des Arseniks. Doktordiss. Bonn.
BINZ C. : Das Santonin als Krampfgift. Eine Richtigstellung. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 25.
KNIFFLER O. : Jodoform zur innern Anwendung. Doktordiss. Bonn.
GRAESER C. : Experimentelle Untersuchungen über Syzygium Jambolanum gegen künstlichen Diabetes. Centralbl. f. klin. Med. 28.
GEPPERT J. : Zur Lehre von den Antisepticis. Eine Experimentaluntersuchung. Berl. klin. Wochenschr., 36.
OBERDÖRFFER H. J. : Ueber die Einwirkung des Ozons auf Bakterien. Doktordiss. Bonn.
STOMMEL P. : Zur Lehre von der fettigen Entartung nach Chloroformeinathmungen. (Unter Ungar's Leitung.) Doktordiss. Bonn.
BINZ C. : Narkotische Wirkungen von Hydroxylamin und Natriumnitrit. Virchow's Arch., Bd. 118.

1890.

BINZ C. : Beitrag zur Toxikologie des Coffeins. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 28.
— Umwandlung des Bromoforms im Warmblüter. Dasselbst Bd. 28.
— Zur Geschichte der Pharmakologie in Deutschland. Erweiterter Vortrag zur Eröffnung des neuen Instituts an 22 April, Klinisches Jahrbuch. Berlin, Bd. 2.
GEPPEET J. : Ueber desinficirende Mittel und Methoden. Berliner klin. Wochenschr., 11.
KOCHS W. : Die Continuität der Lebensvorgänge. Biolog. Centralblatt, 10.
PETERS A. : Die Resorption von Jodkalium in Salbenform. Centralbl. für klin. Med., 51.
HEINZ W. : Die Grösse der Atmung unter dem Einfluss einiger wichtiger Arzneistoffe. Doktordiss. Bonn.
MEIER E. : Ueber den Einfluss starker Desinficienten auf Milzbrandsporen. Doktordiss. Bonn.
WILLACH J. : Die Wirkung des Chloralamids bei wiederholter Darreichung auf die inneren Organe. Doktordiss. Bonn. (Ungar.)
KLINGEMANN F. : Die Löslichkeit des Jodoforms in Olivenöl. Centralbl. f. Chirurgie, 32, 1891.
BINZ C. : Der Weingeist als Arzneimittel. Centralbl. f. klin. Med., 1.
— Das Chinin und die Malariaamöbe. Eine Erwiderung an Hrn. Prof. A. LAVERAN in Paris. Berl. klin. Wochenschr., 43.



1891.

KLINGEMANN F. : Der Uebergang des Alkohols in dis Milch. Virchow's Arch., 126.

GEPPERT J. : Die Wirkung des Sublimats auf Milzbrandsporen. Deutsche med. Wochenschr., 37.

— Zur Desinfektionsfrage. Deutsche med. Wochenschr., 25—27.

BINZ C. : Der Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Centralbl. f. klin. Med. 51.

BREUER L : Subcutane Eingiessungen von Wasser und Chlornatrium gegen centrale Lähmung. Doktordiss. Bonn.

WOLFF O : Ueber fettige Entartung der Organe noch Chloralhydrat. Doktordiss. Bonn. (Ungar.)

GERHARDI W. : Ueber fettige Entartung nach Bromoform. Doktordiss. Bonn. (Ungar.)

BINZ C : Das Chinin als Protoplasmagift Eine Correctur TH. W. ENGELMANS. Virchow's Arch., Bd. 125.

1892.

BINZ C : Allgemeine Behandlung der Vergiftungen. Aus dem Handb. d. spec. Path. u. Therapie von Penzoldt und Stintzing. I.

— Morphin und Atropin. Centralbl. f klin. Med. 5.

VOLLMER E. : Versuche über die Wirkung von Morphin und Atropin auf die Atmung. Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 30.

1893.

VOLLMER E. : Ueber die Wirkung des Brillenschlangengiftes. Daselbst 31.

BINZ C. : Das arsenhaltige Mineralwasser von Roncegno in Südtirol. Berl. klin. Wochenschr., 15.

HEERLEIN W : Das Coffein und das Kaffeedestillat. Pflüger's Arch. Bd. 52.

BINZ C : Drei Fälle von Vergiftung durch Atropin. Ctbl. f. kl. Med , 2.

SCHMITZ CH : Untersuchungen über die etwaige Giftigkeit des Aluminiums. Doktordiss. Bonn.

KRAUTWIG P. : Ueber die Wirkung des Essigäthters. Ctbl. f. kl. Med. 17.

BINZ C. : Ueber die Wirkung der Salicylsäure auf die Gebärmutter. Berl. klin Wochenschr., 41. Doktordiss. von H. Heinersdorff. Bonn.

— Die Einschleppung der Syphylis in Europa. Deuts. med. Woch., 44.

1894.

LEVISON A. : Ueber den Einfluss des Atropins auf die Atemgrösse. Berl. klin. Wochenschr., 39.



Binz C. : Beiträge zur pharmakologischen Kenntnis der Halogene. Arch. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 34.

Selbach W.: Uebez länger dauernde Aetheratmungen am Tier Doktordiss. Bonn. (Ungar.)

Hegener H. : Ueber pharmakologisch differente Formen einiger Metalle. Doktordiss. Bonn. (Dreser.)

Dreser H. : Zur Pharmakologie des Bromäthyls. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 36.

— Ueber ein Additionsproduct von Pyridin mit Monochloraceton. Arch. d. Pharmacie, Bd 232.

Stöck J. : Zur Experimentalkritik der Wanscherschen Narkosemaske. Doktordiss Bonn. (Dreser.)

1895.

Binz C. und Zuntz N. : Ueber Wirkungen und Verhalten des Nosophens im Tierkörper. Fortschritte d. Med., 13.

Dreser H.: A contribution to the study of Anaesthesia by ether. John Hopkins Bulletin, Jan. 46.

Reis W.: Ueber Augenmaassprüfungen unter den Einflusse pharmakologischer Agentien. Doktordiss. Bonn (Dreser.)

Schlichthaar P. : Ueber einen neuen Narkoseapparat mit Verwendung dosirter Gemische Doktordiss. Bonn. (Dreser.)

Binz C. : Ein Fall arzneilicher Vergiftung durch Atropin. Berl klin. Wochenschr., 46

— Die nervenlähmende Wirkung des Phenylhydroxylamins Arch. f. exper Path. u Pharmak., Bd. 36

— Die Oxydation der arsenigen Säure durch Organsäfte. Daselbst, Bd. 36.

Hennicke W. : Vergleichende Untersuchungen über die Gefährlichkeit der gebräuchlichen Inhalations-Anästhetica. Doktord. Bonn. (Dreser.)

1896.

Binz C. : Die Wirkung übergrosser Gaben Atropin auf die Atmung Berl. klin. Wochenschr., 40.

— Der Aether gegen den Schmerz. (Geschichtliche Darstellung der Entdeckung der Narkose). Ein 50jähriges Jubiläum. Stuttg., Deutsche Verlagsanstalt.

Giesler Th. : Zur Casuistik und Aetiologie der sogenannten Vanillevergiftungen. Doktordiss. Bonn.



1897.

BINZ C : Die Reduction der Arsensäure durch Organsäfte. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 38.

WILMANNS C. : Der Weingeist als Erreger der Nervencentren. Pflüger's Arch., Bd. 46.

BINZ C. : Der Weingeist als arzneiliches Erregungsmittel. Berl. klin. Wochenschr., 11.

VOGEL G. : Untersuchungen über die Wirkung einiger Säureäther. Pflüger's Arch., Bd. 67.

BINZ C.: Ueber die Behandlung der Frostbeulen. Zeitschr. f. prakt. Aerzte, 19.

— Ueber Recept-Sünden und ihre Folgen. Berl. klin. Wochenschr., 48.

— Allgemeine Behandlung der Vergiftungen. In der 2. Aufl. der Speciellen Therapie von Penzoldt und Stintzing.

1898.

BINZ C. : Ueber die Wirkung des Chinins auf die Leukocyten. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérapie. Bd. 4.

GEPPERT J. : Zur Methodik der Gasanalyse und Blutauspumpung. Pflüger's Arch., Bd. 69.

WEISSENFELD J. : Der Wein als Erregungsmittel. Pflüger's Arch., Bd. 71.

STURSBERG H. : Die Wirkung einiger Abkömmlinge des Morphins auf die Atmung. Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérapie, Bd. 4.

BINZ C. und LAAR C. : Die Oxydation der arsenigen Säure im Organismus. Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 41.

VOGEL G. : Ist die unversehrte Haut durchgängig für Arsenik? Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap., Bd. 5.

1899.

BINZ C. : Recept-Sünden und ihre Folgen. 2. Aufl. Berlin. Hirschwald.

— Die Genfer Convention zum Schutze der Verwundeten und Kranken im Kriege. Deutsche med. Wochenschr., 14 und 15.

VOGEL G. : Ueber die Durchgängigkeit der unversehrten Haut des Warmblüters. Virchow's Arch., Bd. 156.

WENDELSTADT H. : Ueber die Wirkung des Weingeistes auf die Atmung des Menschen. Pflüger's Arch., Bd. 76.

GEPPERT J. : Eine neue Narkosenmethode. Dtsche. med. Wochens. 27-29.

WAHL FR. : Ueber den Gehalt des Tabakrauches an Kohlenoxyd. Pflüger's Arch., Bd. 79. Doktordiss. Bonn.

1900.

ARCHANGELSRY C. TH. : Die Wirkung des Destillats von Kaffee und von Thee auf Atmung und Herz. Arch. int. de Pharmac. et de Thér., Bd. 7.



BINZ A. und PREUSS L. : Darstellung von Anthranilsäure aus Orthonitrotoluol. Zeitschr. f. angewandte Chemie. Heft 16.

WENDELSTADT H. : Die Phenylschwefelsäure im Harn nach Troponaufnahme. Fortschritte der Medizin., Bd. 18.

PETERS A. : Concentrationsveränderungen des Kammerwassers bei Naphthalinkatarakt. Ber. d. Vers. d. Ophtalmolog. Ges. von 1900.

1901.

PETERS A. : Weitere Beiträge zur Pathologie der Linse. Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde, 39.

BINZ C. : Chinin im Unterleibstyphus. Therapie der Gegenwart, 2.

— Der Gehalt der Eisenwässer an gelöstem Eisen Dtsche Wochens., 14.

WENDELSTADT H. : Ueber Knochenregeneration. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 57.

BINZ C. : Zur Methode der Klarlegung der Avogadroschen Regel. Ber. der Niederrhein. Ges. f. Natur- und Heilkunde., 15 Juli.

GERLINGER P. : Gasometrische Bestimmung von Nitriten im Harn Zeitschrift f. angewandte Chemie, 50.

WENDELSTADT H. : Ueber einen Antikörper gegen Blutegelextract. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap., Bd 9.

BINZ C. und GERLINGER P. : Die Reduction des Natriumnitrats in Tierkörper. Daselbst Bd. 9.

BINZ C. : Die Anwendung der Arzneimittel im Anfange des 20 Jahrhunderts. Deutsche Klinik (v. Leyden u. F. Klemperer), Berlin, Bd. 1.

1902.

GERLINGER P. : Bestimmung des freien Phosphors im Phosphoröl. Centralbl. f. innere Med. 14.

— Demonstration der Zersetzung des Chloroforms im Gaslicht. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 47.

KEMP H. : Ueber die Wirkungen des Amidoorexins. Doktordiss. Bonn.

WENDELSTADT H. : Ueber die Vielheit der Amboceptoren und Complemente bei Hämolyse. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. 31.

VOGEL K. : Beiträge zur Frage der peritonäalen Adhäsionen (unter Einwirkung von Physostigmin). Dtsche. Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 63.

JUNGBLUTH G. : Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Alkohols auf das putride Fieber. Doktordiss. Bonn.

SCHUMACHER TH. : Ueber ein auch in toxikologischer Hinsicht interessantes Verhalten des Cyankaliums. Zeitschr. f. Untersuchung der Nahrungs- und Genussmittel. Heft. 21.



1903.

BINZ C. : Ueber den Alkohol als Arzneimittel gemäss den Ergebnissen des letzten Jahrzehnts. Vortrag gehalten in der Hufelandschen Gesellschaft zu Berlin. Berlin. klin. Wochenschr. 3 und 4.

TEWILDT F. : Ueber den Einfluss körperlicher Bewegungen auf die Pulszahl bei Gesunden. Pflüger's Arch. Bd. 98. Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Ueber die Seekrankheit. Centralbl. f. innere Med., 9.

— Für eine deutsche Reichsarzneitaxe. Deuts. med. Wochenschr., 23.

WENDELSTADT H : Ueber die Einwirkung von Glykogen auf hämolytische Vorgänge. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. 35.

BINZ C. : Zum chemischen Nachweis des Digitalins. Arch. internat. de Pharmacod. et de Thérap., Bd. 12.

1904.

WALTER A. : Quantitative Analyse des Mineralwassers von Kara-Hissar-i Sahib (Die Veröffentlichung erfolgt in dem türkischen amtlichen Bericht.)

BINZ C. : Ueber das Entstehen der Seekrankheit. Ctrbl. f. innere Med., 11.

BACHEM K. : Untersuchungen über die Giftigkeit des Phosphorsesquisulfids. Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Nachträgliches über Valerius Cordus und den Aethyläther. Centralbl. f. Gynäkologie, 13.

WENDELSTADT H. : Ueber Regeneration von Knochen und Knorpel. Arch. f. mikros-Anat., Bd. 63.

FELLMER T. : Ueber die Giftigkeit des Aalserums. Jahresber. des Rheinischen Fischereivereins. Bonn.

BERTRAM H. : Roach's seasickness Draught. Quantitativ analysirt. Pharmaceutische Zeitung, 62.

WENDELSTADT H. : Malachitgrün gegen Trypanosomen. Deutsche med. Wochenschr., 47.

1905.

BINZ C. : Zur therapeutischen Anwendung des Nitroglycerins. Therapie der Gegenwart, Februar.

BERTRAM H. : Zur Therapie d. Bronchialasthmas. Centralbl. f. innere Med., 5.

SCHMIZ C. : Zur Geschichte der künstlich erzeugten örtlichen Gefühlslähmung. Doktordiss. Bonn.

WILDENRATH R. : Untersuchungen über die Grenzen der Giftigkeit des Natriumsulfits. Doktordiss. Bonn.

M. KOCHMANN. *(Gand.)*



Aus dem Institute für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock i. M. (Dir. R. Kobert.)

Ueber den direkten Einfluss verschiedener Substanzen auf das Herz.

von

Dr med. KAKOWSKI,
prakt. Arzt in Kiew.

Der Anfang der nachstehenden Arbeit ist schon im Jahre 1903 fertig geworden und 1904 als Dissertation(1) in Dorpat russisch erschienen. Der Krieg hat den Abdruck dieser Fortsetzung leider bisher verhindert.

Beim Studium der physiologischen Wirkung auf Tiere irgend einer Substanz darf niemals behauptet werden, dass die beobachteten Veränderungen der Herztätigkeit die Folge der direkten Einwirkung dieser Substanz auf das Herz sei : die Tätigkeit des Herzens steht in einem so innigen Zusammenhang mit der der anderen Organe des Körpers, dass diese oder jene Veränderungen in der Herztätigkeit erst sekundär auftreten können im Anschluss an die gestörte Funktion anderer Organe. Die Schlüsse aus solchen Versuchen und die wissenschaftliche Bedeutung derselben sind deshalb nicht immer unanfechtbar.

Um jeden indirekten Einfluss der Substanz auf das Herz zu beseitigen, habe ich meine Versuche am aus dem Organismus ausgeschnittenen Herzen angestellt, am Herzen also, auf welches die übrigen Organe und Gewebe des Körpers keinen Einfluss ausüben konnten; ich ernährte es

(1) *Ueber den Einfluss einiger Substanzen auf das ausgeschnittene Herz der Kalt- und Warmblüter.* Inaugural-Dissertation. Jurjew, 1904.



künstlich mit einer künstlichen blutfreien Salzlösung. Die Durchströmungsapparate von WILLIAMS und von LANGENDORFF und die Speiseflüssigkeiten von RINGER und LOCKE geben die Möglichkeit, eine ziemlich genügende Tätigkeit eines ausgeschnittenen Herzens der Kalt- und Warmblüter eine zeitlang ausserhalb des Körpers zu unterhalten, und gestatten somit das Studium des direkten Einflusses einer beliebigen Substanz auf das Herz.

Weil die Technik der von mir am ausgeschnittenen Herzen angestellten Versuche schon früher mit Angabe der hierzu gehörigen Litteratur mehrfach und auch in meiner russischen Schrift beschrieben wurde, will ich mich hier mit kurzen Bemerkungen über die Einrichtung der angewandten Apparate begnügen.

A. Der Froschherzapparat.

Alle Versuche am ausgeschnittenen Froschherzen wurden von mir angestellt mit Hilfe eines veränderten WILLIAMS'schen Apparates, wie er in Tafel I, Fig. 1, in 1/3 seiner natürlichen Grösse ungefähr, abgebildet ist. Dieser Apparat besteht aus zwei kugelförmigen gläsernen Behältern, jeder von 50 ccm. Inhalt. Eins derselben (p_1) ist für die Speiseflüssigkeit, gemischt mit der zu untersuchenden Substanz bestimmt, der andere (p_2) für die normale Nährflüssigkeit. Diese Reservoire sind oben und unten mit enghalsigen Oeffnungen versehen; die oberen Oeffnungen dienen zum Eingiessen der Flüssigkeiten und zur Befestigung der Behälter am Stativ, die unteren zum Ableiten der Flüssigkeiten zum Herzen. Zu diesem Zweck werden Gummischläuche m_1 und m_2 aufgesetzt.

Die letzteren haben noch Klemmvorrichtungen (z_1 und z_2), welche die Regulierung des Flüssigkeitseinflusses in gewünschtem Masse ermöglichen. Die Gummischläuche m_1 und m_2 sind mit ihren unteren Enden mittelst der Seitenzweige eines kreuzförmigen gläsernen Röhrchens (+) verbunden. Das obere Ende dieses Röhrchens ist zugestöpselt, das untere steht mittelst eines Gummiröhrchens (m_3) mit dem oberen Ende einer gläsernen Röhre (C_1) in Verbindung.

In diesem Röhrchen befindet sich mit dem scharfen Ende nach oben gerichtet ein sehr leichtes mit Luft gefülltes eiförmiges Ventil (n_1) Dieses Ventil, indem es sich emporhebt, schliesst vollständig die obere Oeffnung der Röhre C_1, weil die äussere Oberfläche des Ventils und die innere des verengten oberen Endes der Röhre sorgfältigst eingeschliffen sind und der Grösse nach sehr gut an einander passen. Ein Gummischlauch m_4 verbindet das untere verengte Ende der Röhre C_1 mit dem oberen linken Ende der gabelförmigen metallischen Kanüle K_1. Auf das untere Ende dieser Kanüle,



die dank einer kleinen Scheidewand, zwei Gänge hat(1), wird fest angeschmiegt eine speziell dazu eingerichtete metallische Hülse (T). Diese trägt zu beiden Seiten kleine Fortsätze zur Befestigung der Ligatur und unten ein nach vorn gebogenes mit feinsten Einschnitten versehenes, am Ende schräg abgeschnittenes, dünnes metallisches Röhrchen, welches in den Ventrikel des zu untersuchenden Herzens (C) eingeführt werden kann. Ein Gummiröhrchen m_5 verbindet das obere rechte Ende der Kanüle (K) mit dem unteren Ende der gläsernen Röhre (C_2). Im Innern dieser Röhre befindet sich ein mit der Spitze nach unten gerichtetes eiförmiges Ventil n_2. Dieses Ventil enthält ein Tröpfchen Quecksilber und befindet sich deshalb immer an der unteren Oeffnung der Röhre C_2 und schliesst diese zu, dank der entsprechenden Grösse und gut eingeschliffenen äusseren Oberfläche. C_2 und C_1 bestehen aus zwei fest in einander greifenden Röhrchen(2), was die Ventile herauszunehmen und zu reinigen ermöglicht. Das obere Ende der Röhre C_2 ist mittelst eines Gummiröhrchens m_6 mit einem unter scharfem Winkel gebogenen gläsernen Röhrchen verbunden und dient zum Ableiten der durch das Herz geströmten Flüssigkeit in einen Cylinder. Die Gummischläuche m_1, m_2 und m_6 müssen lang genug sein, damit es bequem wird, die Reservoire und den Cylinder zu heben und herunterzulassen.

Dieser Apparat wird an ein metallisches Stativ befestigt, an dessen unterem Ende auf einem metallischen Teller unter dem Herzen sich ein Schälchen befindet zur Aufnahme der etwa vom Herzen tröpfelnden Flüssigkeit. Es gehört noch zum Apparat ein gläserner in Zehntel geteilter Cylinder von 10—15 c.c. Inhalt. Derselbe wird auf eine solche Unterlage gestellt, die ihm eine Verschiebung und eine Fixation auf einer beliebigen Höhe mittelst einer Schraube gestattet.

Die *Füllung des Apparates* mit der Flüssigkeit wird folgendermassen ausgeführt : die Klemmen werden lose gemacht, auf das untere Ende der gabelförmigen Kanüle (K) wird ein blinder Gummischlauch aufgesetzt und das gebogene Glasröhrchen in ein niedriges, neben dem Apparate auf dem Tisch stehendes Gefäss eingeführt; dann wird die Speiseflüssigkeit in die Behälter eingegossen. Diese Flüssigkeit geht durch die Schläuche m_1, m_2 in die Röhre +, indem sie die Luft vor sich hertreibt, die man unbedingt durch das obere Ende des kreuzförmigen Röhrchens (+) den

(1) Die Richtung dieser Gänge zeigt Fig. 1.

(2) Diese beiden gläsernen zusammensetzbaren Röhrchen werden mit Draht an ein Brettchen befestigt, welches man auf dem Gestell hin und her schieben und auf einer beliebigen Höhe mit einer Schraube fixieren kann.



Stöpsel öffnend herauslassen muss. Dann geht die Flüssigkeit infolge der Schwerkraft durch die Röhren m_3, C_1, m_4, K, das blinde Gummiröhrchen, den rechten Gang der Kanüle K, m_5, C_2, m_6 und endlich von hier in das Gefäss. Wenn somit der Apparat mit der Nährflüssigkeit gefüllt und gänzlich von Luft befreit ist, nimmt man das ableitende Ende und hebt es hoch und führt das End-Röhrchen in den Messcylinder ein. Wenn man statt des blinden Gummischlauchs, die Hülse (T) mit dem ausgeschnittenen Herzen (C) auf die Kanüle K aufsetzt, so wird der Flüssigkeitsstrom dieselbe Richtung einnehmen. Bei der diastolischen Erweiterung des Herzens schliesst das Ventil n_2 die Oeffnung des Röhrchens C_2 unten fest, und infolgedessen füllt sich das Herz mit der Flüssigkeit durch den linken Gang der Kanüle K. Bei systolischer Kontraktion des Herzens schliesst schnell das Ventil n_1, weil es leichter als die Flüssigkeit ist, die obere Oeffnung der Röhre C_1; das Herz kann sich also nur durch den rechten Gang der gabelförmigen Kanüle entleeren; das Ventil n_2 wird dabei gehoben und infolge der Kontraktionsenergie des Herzens bleibt die untere Oeffnung der Röhre C_2 während der ganzen Systole offen. Die Klemmen gestatten der Flüssigkeit aus dem einen oder anderen Behälter auszufliessen. Nachdem das Reservoir P mit dem Gemisch der Ernährungsflüssigkeit und der zu untersuchenden Substanz gefüllt und nachdem die Klemme Z_2 zugedrückt, die Klemme Z_1 aber gelockert worden ist, beobachtet man die Wirkung dieser Substanz auf das ausgeschnittene Herz.

Um die Tätigkeit des Herzens zu unterhalten, wurde von mir die unwesentlich veränderte RINGER'sche Lösung angewandt ($NaCl = 0{,}66 + CaCl_2 = 0{,}015 + KCl = 0{,}01 + NaHCO_3 = 0{,}01 +$ 100 c.c. Aq. dest.), die weder mit Sauerstoff gesättigt war, noch irgend welche Beimengungen enthielt; nur sehr selten wurde zu dieser Flüssigkeit Blut beigemischt, was bei der Beschreibung des betreffenden Versuches erwähnt wird. Alle Versuche wurden bei gewöhnlicher Zimmertemperatur angestellt ohne spezielles Erwärmen oder Erkalten der Nährflüssigkeit; deshalb erwähne ich auch nicht die Temperatur bei der Schilderung meiner Versuche.

Die Herzen für die Versuche wurden von den grünen, essbaren, offenbar völlig gesunden Wasserfröschen (Rana esculenta L) von durchschnittlich 32 Gramm Gewicht entnommen. Die Technik des Ausschneidens des Herzens will ich ausführlich nicht besprechen, möchte nur bemerken, dass ich für besser hielt, die Herzkanüle direkt in den Ventrikel durch einen der beiden Arterienstämme einzuführen und dann möglichst weit vom Herzen eine Ligatur en masse auf die Kanüle sammt allen oberhalb des Herzens gelegenen Gefässen (die beiden Arterienstämme und

die beiden oberen Hohlvenen) anzulegen und die Enden des Fadens an die Querfortsätze der Hülse zu befestigen; die andere Ligatur kommt auf die untere Hohlvene und die Lebervene dicht an der Leber (es ist noch besser ein Stückchen Leber in die Ligatur mit zu nehmen), und die dritte Ligatur auf die hinter dem Herzen gelegenen Lungenvenen. Bei dieser Art der Anlegung der Ligaturen wird nur die Klappenfunktion gestört, im übrigen bleibt das Herz völlig intakt und die Bedingung seiner Tätigkeit nähert sich der Norm. Die Hauptsache — keine Ligatur auf das Herz selbst!

Die qualitativen und die quantitativen Veränderungen der Herztätigkeit (die Verlängerung oder Verkürzung der Systole oder der Diastole, die Arrhythmie, die Peristaltik etc.) ist mit dem Auge direkt beobachtet und ausführlich im Protokoll eingetragen (in der Rubrik der Bemerkungen) und mit den Buchstaben P und Q angedeutet. Mit dem lateinischen Buchstaben P (Pulsatio) bezeichne ich die Zahl der Herzkontraktionen in 1 Minute; mit dem Buchstaben Q (Quantum) die Menge der vom ausgeschnittenen Herzen pro Min. nach aussen entleerten Flüssigkeit, die mit einem Messzylinder bestimmt wurde. Mit dem Versuch wurde erst dann angefangen, wenn sich eine gleichmässige Herztätigkeit herstellte. Die zu untersuchende Substanz wurde in ganz genau bestimmter Konzentration zu der ihrer Menge nach ebenfalls bestimmten Ringerlösung hinzugefügt und in das zweite Reservoir des Apparates eingegossen, dessen ableitendes Röhrchen bis jetzt bis zur völligen Undurchgängigkeit mit der Klemme zugedrückt war.

Indem diese zweite Klemme etwas lose gemacht, die erste dagegen fest zugeschraubt wird, wird ein Strom der zu untersuchenden Substanz durch das ausgeschnittene Herz erzielt.

Um die Ursachen der nach verschiedenen Substanzen beobachteten Verlangsamung der Herzkontraktionen erklären zu können, benutzte ich gewöhnlich das Atropin, welches bekanntlich eine Lähmung des intrakardialen Hemmungsapparates hervorruft. Fast immer wurde das Atropin zu dem durch das Herz strömenden Gemisch der Speiseflüssigkeit mit der zu untersuchenden Substanzen hinzugethan; sehr selten wurde es äusserlich angewandt; mitunter wurde das Herz vorher atropinisiert. Wenn das Atropin die Verlangsamung nicht beseitigt, so beweist es, dass diese Verlangsamung nicht von der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates abhängig ist, sondern von einer anderen Ursache.

Vor wie nach dem Versuche wurde der Apparat sorgfältig gereinigt.

B. Der Apparat für das Herz der Warmblüter.

Alle Versuche am ausgeschnittenen Herzen der Warmblüter habe ich mit Hilfe des LANGENDORFF'*schen vervollkommneten Apparates*, schematisch in Tafel I, Fig. 2. abgebildet, angestellt. Das Prinzip dieses einfachen und sehr bequemen Apparates besteht darin, dass aus den Behältern, die in einem erwärmten Wasserbad sich befinden, die Speiseflüssigkeit unter dem vermutlichen Blutdruck durch die Aorta nach dem Herzen fliesst und infolge des Schlusses der Aortenklappen durch die Kranzarterien und Venen nach dem rechten Vorhof und von da in ein untergestelltes Gefäss. Die Ventrikel des ausgeschnittenen Herzens und der linke Vorhof bleiben von Flüssigkeit frei; deshalb hebt und senkt sich das Herz während der Pulsation, d. h. es wird länger und kürzer, aber nicht breiter. Das Herz befindet sich in einer feuchten, warmen Kammer und ist mit einer Registriervorrichtung in Verbindung gebracht. Der Apparat, den ich benutzte, besteht aus folgenden Teilen (s. Fig. 2) :

1. DAS WASSERBAD. — Die wichtigsten Teile des Apparates befinden sich in einem viereckigen Wasserbad (1), welches aus einem Zinkkasten besteht, der aussen zur Verminderung der Wärmeabgabe mit Asbest belegt ist. Unten am Boden hat das Wasserbad einen Hahn (7) für den Abfluss des Wassers und an den Ecken vier eiserne Stangen, deren Höhe die Benutzung von Gasbrennern zum Erwärmen des Wassers im Wasserbade gestattet. Die Temperatur des Wassers wird mit einem im Bade befindlichen Thermometer bestimmt und mittelst eines Thermoregulators auf einer bestimmten Höhe erhalten.

2. DIE KAMMER FÜR DAS HERZ. — In der Mitte der vorderen Wandung des Wasserbades befindet sich ein Ausschnitt, der etwa die Hälfte dieser Wand einnimmt. In diesen Ausschnitt wird von oben nach unten durch Falze eine Glasscheibe (8) eingeschoben, die die Möglichkeit giebt, das Innere des Rezipienten zu beobachten (das Fenster des Rezipienten). Der letztere hat die Form eines metallischen unten zugespitzten Zylinders, dessen vorderes Drittel senkrecht abgeschnitten ist. Die dadurch gebildeten senkrechten Ränder werden mit den Rändern des Ausschnittes in der vorderen Wand des Wasserbades verlötet (2). Oben wird die Kammer mit einer Glimmerplatte bedeckt. Das erwärmte Wasser des Wasserbades kommt also fast mit dem ganzen Boden in Berührung (eine kleine Oeffnung unten ausgenommen) und mit 2/3 der Seitenoberfläche der

(1) Uebrigens kann die Nährflüssigkeit in den rechten Ventrikel noch gelangen, niemals aber in den linken Vorhof und Ventrikel.

Kammer und unterhält somit die Temperatur auf einer bestimmten Höhe. Um besser erwärmen zu können, macht man am besten die seitliche metallische Wandung der Kammer wellig gebogen. Die Temperatur des Rezipienten wird mit einem speziellen kleinen Thermometer bestimmt (15).

3. Die Reservoire. — Die Behälter für die Speiseflüssigkeit stellen zwei fast zylindrische gläserne Gefässe (3) dar, die an einem speziellen eisernen Rahmen von kubischer Gestalt befestigt sind. Sie befinden sich am entgegengesetzten Ende vom Herzrezipienten im hinteren Drittel des Wasserbades und auf einer solchen Höhe, dass sie fast bis zum Hals, um die Abkühlung zu vermeiden, im Wasser des Wasserbades eingesenkt sind. Oben sind die Behälter fest mit Kautschuckstöpseln, die ungefähr in der Mitte zwei Oeffnungen haben, verschlossen. In jeden der Behälter ist ein langer zylindrischer gläserner Trichter mit einem gewöhnlichen Hahne und langer Röhre, die bis zum Boden des Reservoirs reicht (9), eingefügt; er dient zum Eingiessen der Flüssigkeit in das Reservoir. In die andere Oeffnung ist dicht eine kurze gläserne Röhre eingefügt mit einem langen Hahn, der zwei etwa solche Gänge hat ——λ (10). Durch den langen Gang kann man das Gas aus dem Reservoir entfernen und somit den Druck dem atmosphärischen gleich machen; der senkrechte kurze Gang verbindet mittelst eines Gummirohrs das Reservoir mit dem Gasometer und erlaubt somit den Druck im Behälter bis zu einer beliebigen Höhe zu erhöhen. Unten sind die Reservoire mit unter rechtem Winkel gebogenem Glasröhrchen versehen, die mittelst Gummiröhrchen mit einer T-förmigen Röhre (11) verbunden sind. Diese letztere hat am Orte der Röhrenkreuzung einen Hahn, der 3 Gänge (12) hat, die sich unter rechtem Winkel mit einander verbinden. Dieser Hahn ermöglicht die Flüssigkeit herauszulassen entweder aus einem der Behälter, oder aus beiden gleichzeitig, oder aus einem in den anderen, oder den Flüssigkeitsstrom zu unterbrechen. Der lange Schenkel des T-förmigen Röhrchens verbindet die Anschlusskanüle mit den Reservoiren. Zwischen ihnen befindet sich eine Gummiröhre mit einer Schraubklemme zur Regulierung des Flüssigkeitsstromes (13).

4. Die Anschlusskanüle. — Diese Kanüle verbindet den Apparat mit dem ausgeschnittenen Herzen und besteht aus zwei unter rechten Winkeln ⊣-förmig verbundenen gläsernen Röhren (4). Die horizontale lange Röhre dient zur Verbindung mit den Behältern und zur Befestigung der ganzen Kanüle an der gebogenen metallischen Wand des Rezipienten. Der obere Schenkel der kurzen senkrechten Röhre trägt einen im Innern



gut ausgeschliffenen Metallaufsatz, in welchen ein entsprechend gestalteter, leicht herausnehmbarer, gut eingeschliffener Metallstopfen hineinpasst. Diesen Stopfen durchbohrt in der Mitte ein Quecksilberthermometer (14), welches so tief heruntergeschoben wird bis die Quecksilberspindel die Mündung der langen zuführenden horizontalen Kanüle erreicht. Nur dann wird es die Temperatur der Speisungsflüssigkeit vor dem Eintritt in die Koronargefässe angeben können. Der untere Schenkel der kurzen vertikalen Röhre trägt am Ende einen metallischen Aufsatz, der mit Gewinde auf der äusseren Oberfläche versehen ist. Auf diesen Aufsatz wird eingeschraubt ein metallisches Hütchen mit der eingefassten gläsernen Aortenkanüle, an die das ausgeschnittene Herz eines warmblütigen Tieres befestigt wird. Zur besseren Festigung der gläsernen Aortenkanüle wird auf diese ein Gummikonus aufgesetzt, der beim Einschrauben des Hütchens von oben, unten und seitlich fest zugedrückt wird und somit die Kanüle umfasst. Die aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit wird in einem untergestellten Gefäss aufgefangen und nach c.c. gemessen.

5. Das Gasometer. — Um den Druck auf einer bestimmten Höhe zu unterhalten benutzt man ein Gasometer, das aus einem mit Sauerstoff gefüllten eisernen Zylinder besteht und mit einer Bleiröhre mit der Wasserleitung in Verbindung gebracht wird. Ein Gummiröhrchen geht vom Gasometer zu einem hohlen kubischen Gefäss (16), welches mit 4 unter sich kommunizierenden metallischen Röhren, die in Gummiröhren übergehen, versehen ist. Eine der Röhren stellt das Gefäss in Verbindung mit einem Quecksilbermanometer zwei Röhren verbinden mit den Behältern und die vierte mit dem Gasometer. Folglich zeigt das Manometer denjenigen Druck des Sauerstoffs, der im Gasometer und in beiden Behältern herrscht. Um den Druck konstant zu erhalten richtet man den Zufluss des Wassers aus der Wasserleitung in das Gasometer entsprechend dem Abflusse der Flüssigkeit aus den Behältern ein.

6. Die Registriervorrichtung für die Herztätigkeit. — Ausser der unmittelbaren Beobachtung mit dem Auge wird gewöhnlich noch die Kurve der Herzkontraktion aufgenommen. Es wird zu diesem Zweck gewöhnlich an der Spitze des Herzens ein Faden, mittelst eines Häckchens oder leichter 8-förmiger stählerner Zänglein mit allerfeinsten Zähnchen angebracht. Mit dem unteren Ende wird der Faden durch ein kleines Häckchen mit einem Aluminiumhebel einer Aufnahmekapsel verbunden (6). Mit Hilfe eines speziellen Schraubensystems wird die letztere am Apparate befestigt und mit ihrer elastischen feinen Membran nach unten horizontal gerichtet. Ein Gummiröhrchen verbindet die obere metallische Oberfläche

der Kapsel mit der Höhlung einer zweiten Kapsel. Die senkrecht gestellte elastische Membran dieser zweiten Kapsel trägt eine leichte dünne Feder, die auf einer berussten Oberfläche einer sich drehenden Trommel schreibt.

Bei jeder Systole zieht das sich kontrahirende Herz den einarmigen Aluminiumhebel nach oben und drückt auf die elastische Membran der Aufnahmekapsel; es bewirkt dadurch einen positiven Druck in ihr und in der zweiten Kapsel, derer membranöse Wandung convex wird. Die Feder wird hierdurch gehoben und schreibt den aufsteigenden Schenkel der Kurve auf; bei der Diastole wird der absteigende Schenkel aufgezeichnet.

Die Präparation des Herzens. — Man benutzt gewöhnlich für die Versuche ein Katzenherz. Die Katze wird chloroformiert, dann an ein gewöhnliches Operationsbrett angebunden; die A. carotis wird aufgesucht, präpariert und eine gebogene gläserne Kanüle in sie eingeführt; man lässt das Blut durch diese Kanüle in eine Porzelanschale ausfliessen, wo es durch Schlagen mit einem Stäbchen defibriniert wird. Nach dem letzten Atemzug des Tieres wird der Brustkorb und das Perikardium eröffnet und unter die Aorta eine Ligatur untergebracht; dann wird die Aorta eingeschnitten und eine specielle dazu dienende Kanüle eingeführt und die Ligatur angelegt; nun schneidet man das Herz sorgfältig aus, wäscht die Koronargefässe durch die Aortenkanüle mit einer warmen Speiseflüssigkeit von 38°C. aus und setzt das Herz in den Apparat hinein. Mit Kaninchen und Hunden wird ebenso verfahren, nur wird Chloroform für die Narkose nicht angewandt und mitunter überhaupt keine Narkose. Um das Tier vor dem Einfluss des Chloroforms zu schützen, chloroformierte ich gewöhnlich die Tiere nicht, sondern tödtete sie durch Entbluten und dann erst schnitt ich das Herz aus.

Zur Ernährung des Warmblüterherzens benutzte ich gewöhnlich die Locke'sche Flüssigkeit, d. h. eine Lösung von Salzen und Traubenzucker, die mit Sauerstoff gesättigt war (NaCl 0,9 bis 1,0; KCl 0,025; $CaCl_2$ 0,02; $NaHCO_3$ 0,01 bis 0,03, Dextrose 0,1 + Aq. bis dest. 100 c.c. + O_2); mitunter wurde auch ein Gemisch von defibrinirtem Blute des Versuchstieres mit der Ringer'schen oder Locke's Flüssigkeit angewandt, was bei der Beschreibung der Versuche erwähnt wird. Die Ernährungsflüssigkeit vor dem Eintritt in die Koronargefässe hatte eine Temperatur von 38°C. und stand unter einem dem Blutdrucke des Tieres entsprechenden Drucke. Weil manche Substanzen verschieden auf Pflanzen- und Fleischfresser wirken, prüfte ich gewöhnlich die zu untersuchende Substanz auf Kaninchen- und Katzenherzen.



Aus praktischen Rücksichten, d. h. um die Versuche den natürlichen Bedingungen der Wirkung der Arzneien ähnlicher zu gestalten, prüfte ich oft meine Substanzen nicht nur auf frische, sondern auch auf abgeschwächte Herzen, was ebenfalls bei der Beschreibung der Versuche erwähnt wird.

Unter dem Ausdruck « ermüdetes Herz » verstehe ich die Abschwächung der Herztätigkeit nur infolge der Dauer der Pulsation im Apparate. Der Ausdruck « abgeschwächtes Herz » wurde dort gebraucht, wo infolge der Wirkung irgend welcher Substanzen eine künstliche Abschwächung der Herztätigkeit eingetreten war. Es wurde immer bei der Auswahl dieser Substanzen ein gewisses Ziel verfolgt.

Nur dann, wenn die Herztätigkeit beständig wurde, fing ich mit dem Versuche an. Die zu untersuchende Substanz, in ganz bestimmtem Verhältnis mit der Speiseflüssigkeit gemischt (1), wurde in das zweite Reservoir des Apparates eingegossen.

Die Bedingungen vor, während und nach dem Durchströmen des Herzens mit einer Lösung der Substanz waren dieselben.

Die Zahl der Kontraktionen des ausgeschnittenen Herzens wurde gesondert für jede Minute gezählt und mit dem lateinischen Buchstaben P (Pulsatio) bezeichnet. Das Quantum der in 1 Minute die Koronargefässe durchströmenden Flüssigkeit wurde mit einem in Kubikcentimetern geteilten gläsernen Cylinder gemessen und mit dem lateinischen Buchstaben Q (Quantum) bezeichnet. Alle qualitativen Veränderungen der Herztätigkeit wurden direkt mit dem Auge beobachtet und als Ergänzung die Registriervorrichtung zu Hilfe genommen.

Die unten angeführten Beispiele charakterisieren die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter vor, während und nach der Einwirkung einer Substanz.

Diese Kurven müssen von links nach rechts gelesen werden, weil sie so aufgenommen wurden.

Ich füge immer hinzu, in welcher Fabrik die zu untersuchende Substanz angefertigt war, weil manchmal dem Namen nach dieselbe Substanz, in verschiedenen Fabriken hergestellt, verschieden auf den Organismus wirkt.

(1) Die Zahlen, die diese Verhältnisse angeben, kürze ich bei der Schilderung der Versuche ab; z. B. : « 1 : 10 M. » bedeutet, dass durch das Herz eine Lösung eines Teiles der zu untersuchenden Substanz in 10 Millionen Teilen derjenigen Nährflüssigkeit durchgelassen wurde, welche das Herz vor dem Versuche durchströmte. M : Millionen. T : Tausend.

I. — DIGITALEIN (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Die Lösung des Digitaleins in der Nährflüssigkeit — **1 Teil auf 10 Millionen** — verstärkte zuerst die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens : das Quantum stieg von 4 auf 7 c.c., die Systole wurde stärker, die Diastole grösser; nach 5 Minuten vom Anfang der Einwirkung des Giftes an trat eine plötzliche Verschlechterung der Herztätigkeit ein : eine reichliche Peristaltik des Ventrikels und eine Arrhythmie, die die Zählung der Pulsationen verhinderten. Die Pulsation ist stark verlangsamt bis 22 in der Minute ungefähr (normalerweise wurden 50 Pulsationen in 1 Minute wahrgenommen); die Vorhöfe sind stark erweitert. Am Anfang der 8 Minute des Versuches stand das Herz fast still; das Gift wurde infolgedessen entfernt und die normale Nährflüssigkeit eingeführt. Gleich fing das Herz an sehr gut zu pulsieren (P = 52, Q = 7,5 c.c.). Das abermalige Hinzufügen des Giftes derselben Stärke rief schon nach einigen Minuten (kumulative Wirkung) eine Verschlechterung der Tätigkeit des Herzens desselben Charakters, wie früher, hervor. Es ist nicht gelungen die Zahl der Pulsationen zur Norm zurückzuführen, obgleich während 7 Minuten die normale Flüssigkeit durch das Herz hindurchgeleitet wurde. Die Pulsationen des Herzens betrugen fortwährend nur 24 in der Minute.

Versuch 2.

Die Lösung des Digitaleins im Verhältnis **1 : 1 Mill.** übte dieselbe Wirkung, wie vorher, aus.

Versuch 3.

Die Lösung **1 : 1/2 M.** Es wurde dasselbe beobachtet, nur etwas schneller und ausgesprochener; bald trat ein völliger Stillstand der Herztätigkeit ein.

Versuch 4.

1 : 50,000. Bald erfolgte eine Verlangsamung der Pulsationen bis auf die Hälfte der normalen (44—23 in der Minute). Eine sehr starke Systole bei sehr kleiner Diastole. Das Q ist vermindert. Während der 9 Minute nach Anfang des Versuches sistierte die Herztätigkeit in Systole; es ist nicht gelungen, die Tätigkeit des Herzens wiederherzustellen.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Digitalein in **1 : 16 M.** Verdünnung blieb fast ohne Einfluss auf die Tätigkeit des frisch ausgeschnittenen Kaninchenherzens.

Versuch 2.

1 : 13 M. Es wurde konstatiert eine geringe Verlangsammung der Pulsationen des frischen Kaninchenherzens (124—116), eine Verkürzung der Amplitude bis auf 2/3 der ursprünglichen Höhe und eine Verminderung der aus den Kranzgefässen ausfliessenden Flüssigkeit bis auf 1/3 des ursprünglichen Quantums (statt 27 c.c.—9 c.c.), was vorzugsweise auf die Verengerung der Kranzgefässe zu beziehen ist.

Versuch 3.

Ein frisches Kaninchenherz. Bei **1 : 10 M.** Verdünnung trat nach 5 Minuten eine Verminderung der Pulsationen auf (200—164). Die Amplitude und das Quantum der Flüssigkeit sind etwas geringer geworden. Nach dem Hindurchleiten der normalen Nährflüssigkeit stieg die Zahl der Pulsationen auf 184; eine Arrhythmie ist trotzdem zu beobachten, als Folge der Gifteinwirkung (s. Protokoll B, 1).

Versuch 4.

Dasselbe Herz. **1 : 7 1/2 M.** Eine Verlangsamung der Pulsationen und momentan eingetretene starke Erschlaffung der Herztätigkeit, die nach dem Durchleiten der normalen Flüssigkeit wiederhergestellt wurde.

Versuch 9.

Ein abgeschwächtes und unregelmässig pulsierendes Herz eines alten Katers. **1 : 3 1/2 M.** Eine starke Verlangsamung der Pulsationen (120—64) und eine Verkürzung der Amplitude bis auf die 1/2 ungefähr; dieselbe Arrhythmie; die Systole von ungleicher Stärke, die Pausen von ungleicher Länge; nach dem Hindurchleiten der normalen Flüssigkeit erreichten die Pulsationen wiederum die Zahl von 120—114; die Arrhythmie wurde noch stärker.

Versuch 10.

Ein ganz frisches Katzenherz, **1 : 2 1/2 M.** Zuerst trat eine Vergrösserung der Zahl der Pulsationen (132—144) und eine Verengerung der Koronargefässe (15—11 c.c.) ein; nach 9 Minuten hat sich eine sehr charakteristische Arrhythmie hinzugesellt: nach 9 gewöhnlich regelmässigen Kontraktionen, folgten eine sehr schwache und eine doppelt so grosse, kräftige; dann wiederholte sich dieser Vorgang. Die Nachwirkung — eine dauerhafte unregelmässige Arryhthmie.

Versuche 11, 12, 13.

Kaninchenherzen. **1 : 2 M.—1 1/2 M.** Eine Verlangsamung der Pulsationen (114—74; 152—120 und 144—110) und eine geringe Abschwächung der Tätigkeit.

Versuch 14, 15, 16.

Quantitäten von **0,001** milligr. bis **0,1** milligr. des Digitaleins durch die verbindende Kanüle in die Aorta eingeführt, veränderten die Tätigkeit des Froschherzens nicht. Nur **1 milligr.** rief eine Verlangsamung der Pulsationen (120—100) hervor. Am Warmblüterherzen erfolgte ausserdem eine ausgesprochene Verengerung der Kranzgefässe.

Aus den angeführten Versuchen (1) geht hervor, dass die Hauptwirkung des Digitaleins auf die isolierten Herzen der Warm- und Kaltblüter in dem *Einfluss auf den motorischen Apparat des Herzens* besteht. In sehr grosser

(1) Ich halte für nötig, nochmals zu erwähnen, dass alle Schlüsse, die ich aus den Versuchen ziehe, nur auf diejenigen Präparate bezogen werden, mit denen ich meine Versuche angestellt habe. Es ist auch deshalb überall die Fabrik, wo die Präparate angefertigt waren, angegeben.

Verdünnung sogar bewirkt das Digitalein fast immer einer *Verlangsamung* (auch nach Atropinisierung), ***eine Abschwächung und Irregularität der Kontraktionen.*** Die unregelmässige Tätigkeit des Herzens kann das Digitalein regulieren; ich konnte aber eine ausgesprochene Verlängerung der Amplitude nicht beobachten Um seine Wirkung auszuüben, fordert das Digitalein wahrscheinlich eine gewisse Zeit (kumulative Wirkung); deshalb können einmalige verhältnismässig grosse Dosen des Giftes das Herz passieren ohne gewirkt zu haben; andererseits entfalteten sehr kleine Dosen (1 : 13 M.) beim langsameren Passieren des Herzens eine giftige Wirkung. Der Versuch 14 zeigt sehr deutlich die Untauglichkeit der Einführung des Giftes nach LANGENDORFF's Verfahren für pharmakologische Versuche. LANGENDORFF spritzte in die Aorta durch die Anschlusskanüle bestimmte Quantitäten einer Substanz ein, bei ununterbrochenem Durchleiten der normalen Nährflüssigkeit. — Grosse Dosen des Digitaleins bewirken einen ***Stillstand des Herzens in Systole.*** Ausser der Einwirkung auf den motorischen Apparat des Herzens ruft das Digitalein schon in winzigen Dosen eine beträchtliche *Verengerung der Kranzgefässe* hervor, weshalb sich das Quantum der aus dem Warmblüterherzen abfliessenden Flüssigkeit stets vermindert.

II. — DIGITOXIN (MERCK)[1].

A) *Das Froschherz.*

Eine Digitoxinlösung in Stärke **1 : 50,000** bis **1 : 14,000** bewirkt bald eine starke Verlangsamung der Herztätigkeit bis zum völligen Stillstand in Systole. (Versuch 1, 2 und 3.)

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Ein abgeschwächtes und unregelmässig pulsierendes Herz eines Katers Eine **1 : 10 M.**-Lösung des Giftes bewirkt eine Regulierung der Herztätigkeit, eine geringe Steigerung der Kontraktionsgrösse und eine starke Verengerung der Koronargefässe (15—6 c.c.). Nach dem Aufhören des Digitoxinzuflusses stellt sich die Arrhythmie wieder ein.

Versuch 2.

Ein frisches Kaninchenherz. **1 : 4 M.** : die Kontraktionsgrösse ist gesunken, eine Arrhythmie und eine starke Verengerung der Gefässe (16—6 c.c.) stellten sich heraus sowie eine plötzliche Verminderung der Frequenz (P) von 164 auf 88; die Nachwirkung bildet eine Verminderung der Frequenz bis 76 und eine noch deutlicher ausgesprochene Abschwächung der Herztätigkeit (siehe Protokoll B. 2).

---

(1) Es wurde vorher eine 0,5 %-Lösung des Digitoxins in Alkohol zubereitet und eine genau bestimmte Menge derselben mit der Speiseflüssigkeit in bekanntem Verhältnis vor dem Eingiessen in das Reservoir des Apparates sorgfältig geschüttelt.

Versuch 3.

Ein abgeschwächtes, mit Naphtalin vergiftetes Herz. Beim Durchströmen mit **1 : 3** $^{1}/_{5}$ **M.** verdünnter Lösung stellte sich eine Arrhythmie, Verengerung der Kranzgefässe (17—11 c.c.) ein; bald darauf ein starkes Sinken der Frequenz (P) von 148 auf 44 nach 2 Minuten, und auf 24 nach 10 Minuten (Curarin und Atropin blieben ohne Einfluss). Besserung der Herztätigkeit nach Durchströmen mit der normalen Flüssigkeit ist nicht eingetreten. Es ist also anzunehmen, dass das Sinken der Frequenz bei Digitoxin nicht vom Hemmungsapparat abhängt.

Versuch 4, 5 und 6.

1 : 1 M.; **1 :** $^{1}/_{2}$ **M.** und **1 :** $^{1}/_{10}$ **M.** Es wurde eine Abschwächung, Arrhythmie und eine Erschöpfung der Herztätigkeit konstatiert; (Massage erregt keine Kontraktion); Verengerung der Koronargefässe. Es scheint, als ob hier die Erschlaffung der Herztätigkeit durch die Unfähigkeit des Herzmuskels sich zu kontrahiren bedingt sei.

Versuch 7.

Ein Katzenherz; die Nährflüssigkeit bestand aus einem Teil des Blutes des Versuchstieres und aus 2 Teilen der Ringerlösung. Nach der Einspritzung von **3** milligr. des Giftes stellte sich eine Verlangsamung und unregelmässige Tätigkeit des Herzens heraus und als Nachwirkung ein Stillstand.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Digitoxin der Wirkung nach auf das ausgeschnittene Herz *dem Digitalein analog wirkt,* nur das Sinken der Frequenz der Herzkontraktionen ist deutlicher.

III. — DIGITALINUM PURUM (BÖHRINGER) (1).

Das Herz der Warmblüter.

Versuch 1.

Ein ganz regelmässig und ziemlich gut pulsierendes, aber abgeschwächtes Herz eines Kaninchens zeigt beim Durchströmen mit einer im Verhältnis **1 : 13 M.** verdünnten Lösung ein Sinken der Kontraktionsgrösse und nach 8 Minuten eine Verlangsamung der Pulsationen von 124 auf 76—65; und ausserordentliche Arrhythmie. (Siehe Kurve N° 2.) Die Arrhythmie schwindet auch nicht, als das Herz mit der normalen Nährflüssigkeit durchströmt war. (siehe Kurve N° 3). Folgen der ungünstigen Nachwirkung des Digitalins.

Versuch 2.

Ein durch verschiedene Gifte abgeschwächtes und unregelmässig pulsierendes Herz eines alten Katers zeigt beim Durchströmen mit einer **1 : 3** $^{1}/_{2}$ **M.** verdünnten Lösung ein Sinken der Frequenz (114—64) und eine deutlich ausgeprochene Regulierung seiner Tätigkeit.

---

(1) 0,5 % alkoholische Lösung wurde ex tempore zu der Nährflüssigkeit hinzugefügt und stark geschüttelt.



Versuch 3.

Ein krankes Kaninchenherz zeigt beim Durchströmen mit einer **1 : 4 M.** und **1 : 3 M.** verdünnten Lösung ein Sinken der Frequenz (160—146 und 148—120) und eine Verengerung seiner Koronargefässe (20—15 und 16—8 c.c.).

Versuch 4.

Eine Lösung **1 : 1/10 M.** bewirkt bei einem sterbenden Kaninchenherzen zuerst ein Sinken der Frequenz von 199 auf 66 und nachher eine Steigerung bis 176, eine starke Arrhythmie und schliesslich Stillstand; die Vorhöfe pulsieren noch einige Zeit.

Diese Versuche zeigen, dass das Digitalin hauptsächlich auf *den sogenannten motorischen Apparat* des isolierten Herzens wirkt, wobei kleine Dosen nur ein Sinken der Frequenz, grössere ausserdem auch eine successive Steigerung der Frequenz vor dem Erschlaffen hervorrufen.

IV. — TINCTURA FOL. DIGITALIS PURP. (1).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Ein Froschherz, welches mit Thujon vergiftet war, zeigte bei Einwirkung **1 : 3000** verdünnter Lösung der Tinktur eine viel stärkere Systole, Zunahme des Pulsvolumens, kürzere Pause und daher ein grösseres Q der ausgeflossenen Flüssigkeit (75—10,2 c.c.). Nach 7 Minuten wurde **1 : 1500** verdünnte Lösung durchgelassen und bald trat eine Peristaltik des Ventrikels ein, die Diastole wurde allmählich kleiner, sodass das ganze Herz sich dem systolischen Zustand näherte; zuerst bleibt die Herzspitze stehen und nachher die Basis. Dementsprechend vermindert sich allmählich das Q. Eine allmähliche Verlangsamung der P wurde nicht beobachtet, wohl aber ein plötzlicher Stillstand in Systole (P. 38—0). Die normale Speisungsflüssigkeit konnte die Tätigkeit des Herzens nicht wiederherstellen. (Ausführlicher s. Protokoll A, 1.)

Versuch 2.

Bei einem ermüdeten Herzen ruft die Lösung **1 : 3 T** bis **1 : 1 T** eine Verstärkung der Herztätigkeit ohne Verlangsamung und eine Lösung **1 : 600** einen Stillstand des Ventrikels in Systole hervor; die Vorhöfe pulsieren noch einige Zeit.

Versuch 3.

Eine **1 : 300**-Lösung bewirkt bei einem ermüdeten, erweiterten und schwachen Herzen eine Verstärkung der Systole und bald nachher eine Peristaltik und einen Stillstand in Systole.

---

(1) Diese Tinktur wurde aus 1 Teil trockener vorjähriger Digitalisblätter und 6 Teilen Alkohol in der Rostocker Universitätsapotheke hergestellt. Ein bestimmtes Quantum dieser Tinktnr wurde in der Speiseflüssigkeit gelöst und der Bequemlichkeit wegen auf trockene Digitalisblätter umgerechnet; z. B. 1 |: 300-Lösung des Giftes bedeutet, dass auf 1 Teil trockener Digitalisblätter 300 Teile Nährflüssigkeit genommen wurde.



Es resultiert daraus, dass die Hauptwirkung der Tinctura Digitalis sich in *der Verstärkung der Tätigkeit* es ausgeschnittenen Froschherzens äussert *ohne ausgesprochene und unbedingte Verlangsamung der Pulsation;* Konzentration : 1 Teil der Blätter auf 3 Tausend Teile der Nährflüssigkeit.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Auf ein sehr ermüdetes Katzenherz zeigt **1 : 900,000** verdünnte Lösung keine Wirkung.

Versuch 2.

Ein sehr ermüdetes und unregelmässig pulsierendes Kaninchenherz infolge der Einwirkung von **1 : 2000** verdünnter Lösung zeigt eine Verlangsamung der Pulsation (160—120), eine Regulierung und Verstärkung, nachher eine Beschleunigung der Herzaktion (bis 152) bis schliesslich nach 15 Minuten seit Beginn der Giftwirkung eine Arrhythmie und ein Stillstand erfolgte.

Nach Wiederherstellung einer schwachen Herztätigkeit wurde eine **1 : 2500** verdünnte Lösung durchgelassen. Ich konnte dabei eine interessante dreigliederige Arrhythmie beobachten, bei einer geringen Verlangsamung der P (124-112) und nachher einen Stillstand in Systole.

Versuch 3.

Ein Herz einer alten Katze bei Einwirkung einer **1 : 1100** verdünnten Lösung zeigt Verstärkung und Beschleunigung der P (110—192), dann eine Verlangsamung der P bis 120, eine starke Abschwächung und Arrhythmie.

Versuch 4.

Ein ermüdetes Kaninchenherz bei Einwirkung einer **1 : 600** verdünnten Lösung zeigt eine Verlangsamung der P (118—76) und eine geringe Verstärkung der Tätigkeit, nachher einen Stillstand.

Versuch 5.

Das Durchleiten durch die Kanüle von 1/10 c.c. der Tinktur (= **17** milligr. der Blätter) ist resultatlos geblieben ; 1/2 c.c. (Vers. 6) [**83** milligr. der Blätter] rief anfangs eine Verlangsamung (186—120), eine Verstärkung und eine Regulierung der Herztätigkeit hervor, nachher aber Arrhythmie und Beschleunigung (bis 160).

Es folgt daraus, dass die Digitalistinktur sehr oft *zuerst* eine *Verstärkung, Regulierung* und *Verlangsamung* der Tätigkeit der ausgeschnittenen Warmblüterherzen bedingt; *dann folgt eine Beschleunigung, Arrhythmie und Abschwächung* und *schliesslich ein völliges Erschlaffen.*

V. — INFUSUM FOL. DIGITALIS PURP.

A) *Das Froschherz* (1).

Versuch 1.

Die Lösung **1 : 5000** verursacht zuerst eine geringe Verstärkung der Konzentration und eine Verminderung der Abschwächung des Ventrikels; nach 4 Minuten eine plötzliche Verlangsamung der P von 52 auf 29, eine Peristaltik des Ventrikels, eine Erweiterung der Vorhöfe und eine Verminderung des Q von 7,5 auf 5,5 c.c. Im Laufe der letzten 8 Minuten wurde die Pulsation langsamer bis 20 und das Quantum verminderte sich bis 3 c.c. Dann während 13 Minuten war keine Peristaltik mehr zu sehen, P war fortwährend 40 und das Q sank bis 2 c.c. Die normale Flüssigkeit vergrössert das Q bis 3.5 c.c., die Pulsation aber war immer 35. Das wiederholte Durchströmen mit derselben Lösung gab eine konstante Vergrösserung des Q fast ohne Veränderung der Zahl der Pulsationen. Eine frische Lösung derselben Stärke bewirkte eine allmählige Verminderung des Q und eine Verlangsamung der Pulsation.

Versuch 2.

Die Lösung **1 : 500** bewirkte zuerst eine beträchtliche Zunahme des Pulsvolumens und des Q (6,5—9,5 c.c.) nach 3 Minuten eine schnelle Verminderung des Q bis 2,8 c.c.; eine Peristaltik des Ventrikels und eine Erweiterung der Vorhöfe und nach 4 Minuten vom Anfang des Versuches einen Stillstand des Ventrikels in Systole.

Versuch 3.

Eine Lösung **1 : 500** rief eine allmählige Verlangsamung der P (52—36), eine geringe Zunahme des Pulsvolumens und des Q hervor (4,2—5,2 c.c.). Ein Zusatz von frischer **1 : 400**-Lösung des Giftes verursachte bald eine Verlangsamung der P bis 26 und allmählige Abnahme des Q bis 2 c.c. Die normale Nährflüssigkeit steigerte beträchtlich das Q (4 c.c.), die Pulsation aber erreichte ihre ursprüngliche Frequenz nicht mehr (nur bis 32).

Versuch 4.

Bei der Einwirkung einer Lösung **1 : 700** wurde die Systole stärker und dauerhafter, die Pause kürzer; eine allmählige Verlangsamung der P von 50 auf 40, eine geringe Vergrösserung des Q von 5 bis 6 c.c.: nach 7 Minuten durchströmte das Herz eine mehr

---

(1) Alle diese Versuche wurden am Froschherzen mit frischen, noch nicht trockenen Digitalisblättern angestellt, die ich aus der Universitätsapotheke zu Rostock bezogen habe. 1,0 dieser Blätter wurde zerkleinert mit 100 c.c. heissen destillierten Wassers übergossen und auf 25 Minuten in ein Wasserbad gestellt. Ein bestimmtes Quantum dieses Aufgusses vermischte ich mit einem ebenfalls bestimmten Quantum der Nährflüssigkeit und liess dieses Gemisch durch das ausgeschnittene Herz hindurch. Um die Resultate besser vergleichen zu können, berechnete ich nach den trockenen Blättern so, dass 1 : 5000 fast dasselbe bedeutet, wie das Infusum fol. Digit. 1 : 5000 (d. h. 1,0 gr. Blätter und 5000 der Nährflüssigkeit ungefähr). Für jeden Versuch wurde meist ein frisches Infusum Digit. angewandt, obwohl auch die alten, welche sich verschieden lange im Zimmer befanden, keine sichtbaren Zeichen des Verdorbenseins aufwiesen.

konzentrierte Lösung (**1 : 550**) und infolgedessen trat eine allmählige Verlangsamung der P und eine Verminderung des Q ein; nach 17 Minuten (32 Minuten nach dem Beginn des Versuches) — ein Stillstand des Ventrikels in Systole.

Versuch 5.

Die Lösung **1 : 2500** übte fast keinen Einfluss auf das frische Herz während 5 Minuten aus. Bei allmählicher Verstärkung der Konzentration des Giftes bis **1 : 1000** wurde die P allmählich langsamer (bis 32 von 44) und das Q sank von 5 auf 3,5 c.c. Nach dem Durchspülen mit der normalen Nährflüssigkeit fing das Herz an viel schwächer zu pulsieren und blieb nach 7 Minuten stehen. Innerhalb 27 Minuten durchströmte das Herz die normale Speiseflüssigkeit und zu dieser Zeit war die P = 19 und das Q = 2. Im Allgemeinen kontrahierte sich das Herz sehr schwach, weil es schon ermüdet war; es verlief vom Beginn des Versuches 1 Stunde und 22 Minuten. Eine frische **1 : 1000**-Lösung des Giftes verstärkte bald die Herztätigkeit in der Systole besonders; P = 36, Q = 4 c.c. **1 : 700**-Lösung rief im Gegenteil eine allmähliche Verlangsamung der P und Verminderung des Q hervor, bis endlich das Herz seine Tätigkeit einstellte. (Nach 1 Stunde 44 Minuten vom Beginn des Versuches.)

Diese Versuche zeigen keine identischen Resultate; öfters wird zuerst eine *Verlangsamung der* P *und eine Zunahme des Schlagvolumens* (und des Q), *dann eine Peristaltik des Ventrikels und ein Stillstand in Systole beobachtet.* Das Infus wirkt in kleineren Dosen als die Tinktur, folglich ist es stärker.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Für diesen Versuch benutzte ich dieselben frischen Digitalisblätter, wie für die Versuche am Froschherzen. Jetzt diente mir als Versuchstier ein mit Fenchon vergiftetes Kaninchenherz; das Kaninchen befand sich während 20 Stunden in der Agone und nach den Tode lag der Kadaver 2 Stunden und 15 Minuten im Zimmer. Dann wurde das Herz herausgeschnitten. Das Inf. Dig. **1 : 3000** rief eine Verlangsamung der P (120—106) und eine Verstärkung der Kontraktionen hervor; nach 2 Minuten eine Beschleunigung der P (130). Darauf erfolgte Arrhythmie : P der Vorhöfe fortwährend 140, P der Ventrikel allmählich langsamer bis 22 (1) (die sekundäre Verlangsamung), nachher krampfhafte Kontraktionen der Ventrikel und eine sehr schwache Pulsation. Die normale Flüssigkeit stellt bald die Herztätigkeit wieder her, P = 132.

Für die nächsten Versuche wurden ganz trockene, fein gepulverte Blätter angewandt, die aus einer anderen Apotheke geholt wurden; das Infusum wurde 1 : 100 vorbereitet.

Versuch 2.

Das Herz eines an Tuberkulose erkrankten Kaninchens pulsiert schwach und sehr unregelmässig. Die **1 : 800,000** verdünnte Lösung ruft bald eine regelmässige Pulsation

(1) Diese Arrhythmie kann als Beweis für die Selbstständigkeit des Rhythmus der Vorhöfe und der Ventrikel dienen.

hervor (132), die nach 3 Minuten bedeutend schneller und gleichmässig dikrotisch wird. Nach dem Durchströmen mit der normalen Speiseflüssigkeit wurde die Herztätigkeit wieder unregelmässig und schwach.

Versuch 3.

Ein frisches Herz eines völlig gesunden jungen Kaninchens fing infolge der Einwirkung von **1 : 2,400,000** verdünnter Lösung an stärker seine Tätigkeit zu entfalten; die Amplitude wurde grösser (6—10 mm.), P langsamer (148—132). Das Quantum der aus den Koronarvenen ausfliessenden Flüssigkeit ist etwas geringer (21—15 c.c.), wie auch bei allen Versuchen mit Infus. Digit. Es scheint, als ob die angewandte Konzentration 1 : 2400 T für dieses Herz eine therapeutische wäre (s. Kurve N° 5). Ueberhaupt richtete ich bei den Digitalisversuchen meine Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die Dosen und verglich ihre Wirkungen.

Versuch 4.

Das Herz eines alten fetten Katers fing erst dann an, zu pulsieren, als ich zu der Ringerlösung sein eigenes Blut zusetzte (10 %), dabei aber so schwach, schnell und unregelmässig, dass es unmöglich war, die P zu zählen. Von der **1 : 1.600.000** Ringerlösung hat das Herz zuerst etwas stärker, regelmässiger und langsamer (140) angefangen zu pulsieren, aber bald nachher wieder schnell (190) und unregelmässig.

Wie aus den Versuchen hervorgeht, wirkt offenbar das Infus. Digital. stärker als die Tinctura Digitalis: indem die Tinktur in einer Verdünnung 1 : 9/10 M. während einer geraumen Zeit ohne Einfluss auf das ausgeschnittene Herz blieb, zeigte das Infusum in einer Verdünnung 1 : 2 4/10 M. eine gute und 1 : 8/10 M. eine toxische Wirkung. Es scheint, als ob der wässerige Auszug der Digitalisblätter auf das ausgeschnittene Herz stärker wirkt, als der alkoholische. Eine beträchtlich grössere Dosis zeigt ein typisches Bild der Digitaliswirkung : *zuerst eine Verlangsamung und eine Verstärkung der Herztätigkeit, dann eine Beschleunigung und Arrhythmie una schliesslich eine abermalige Verlangsamung mit einer Abschwächung der Herztätigkeit bis zum völligen Stillstand.* Die erste Verlangsamung, welche von vielen Autoren nicht anerkannt wird, wird wahrscheinlich durch die Erregung der intrakardialen Endigungen des Hemmungsapparates des Herzens bedingt; jedenfalls ist sie hier unabhängig vom zentralen Nervensystem. Die Beschleunigung kommt durch Wegfall dieser Hemmung zu stande; die folgende Verlangsamung hängt von der spezifischen Wirkung der Digitalis auf den motorischen Apparat des Herzens ab, der ja natürlich muskulärer Natur sein kann. Diese Wirkung, die schon vom Anfang des Versuches beginnt, bedingt im ersten Stadium eine Verstärkung, im zweiten eine Arrhythmie und im dritten eine Verlangsamung, Abschwächung und Stillstand.

Die intrakardialen Vagusendigungen werden offenbar von dieser Dosis der Digitalis nicht ganz gelähmt, nur tritt ihre Wirkung zurück; sie hören auf, auf dasselbe Gift zu reagieren.

Ergebnisse der Versuche mit Substanzen der Digitalisgruppe.

Wenn man von den Substanzen der Digitalingruppe auf das Herz spricht, fügt man gewöhnlich hinzu, dass sie fast alle qualitativ ganz gleich wirken; in dieser Beziehung stelle jede Substanz eine Kopie der anderen dar. Es ist jedoch nicht schwer, beim Vergleich der oben beschriebenen Präparate nicht nur einen qualitativen, sondern auch einen quantitativen Unterschied zwischen den chemisch reinen Substanzen und den in den Apotheken hergestellten Präparaten zu bemerken (Tinctura, Infusum). *Die chemischen Präparate (Digitalein, Digitoxin und Digitalin)* wirken in gleicher Weise auf Warm- und Kaltblüter *hauptsächlich auf den motorischen Apparat des Herzens, indem sie eine Verlangsamung der Pulsation, sodann eine Arrhythmie und eine Abschwächung der Kontraktionen bis zum völligen Stillstand* bewirken. Den etwaigen Anteil der intrakardialen Endigungen der Nn. Vagi an dieser Wirkung ist mir nicht gelungen zu konstatieren. Ich fand auch nicht diejenigen Dosen, die sicher und gut die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens nur verstärken, aber nicht schädigen. Sogar die Verdünnungen von 1 : 10,000,000 sind schon giftig; bei weiterer Verdünnung geht die toxische Konzentration offenbar gleich in eine indifferente über. So ist z. B.: die Verdünnung des Digitaleins 1 : 13 M. noch giftig und 1 : 16 M. bereits gänzlich indifferent, so dass es danach eine therapeutische Dosis überhaupt nicht geben würde. Man kann wohl eine Regulierung des Rhythmus nach verschiedenen Präparaten und Dosen beobachten, fraglich ist aber, wodurch dies bedingt ist. Wir wissen doch, dass eine zeitweilige Unterbrechung des Zuflusses der Nährflüssigkeit sowie erregende KCl-Dosen, die stärkste Arrhythmie zum Stillstand zu bringen im stande sind (Wogen, Flimmern u. a.). Es ist deshalb nicht unwahrscheinlich, dass die Regulierung der unregelmässigen Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens durch die chemisch reinen Digitalispräparate nicht allen ihren spezifischen, am lebenden Organismus zur Entfaltung kommenden segensreichen Eigenschaften, sondern nur der direkten Erregung der Muskelsubstanz des Herzens zugeschrieben werden muss. Ich möchte zum Schluss hier noch hinzufügen, dass beim Studium der direkten Wirkung dieser Substanzen auf das Herz, man sich zur Ernährung der Salzlösung ohne Blut bedienen muss, weil diese Substanzen eine

Verbindung mit dem Blute eingehen können; so wirken z. B. die geringsten Dosen des Digitalins bereits hämolytisch.

Tinctura und Infusum folium Digitalis wirken auf das ausgeschnittene Herz anders als die chemischen reinen Präparate und zwar annähernd typisch, d. h. so, wie man gewöhnlich die Digitaliswirkung sich vorstellt.

Im ersten Stadium tritt fast immer mehr oder minder ausgesprochen, in dieser oder jener Form, *Verstärkung der Herzaktion* der Warm- und Kaltblüter ein. Die Warmblüterherzen zeigen dabei gewöhnlich eine *Verlangsamung der Pulsation;* am Herzen der Kaltblüter wird eine *Verlangsamung der Pulsation* nur nach dem Infus beobachtet, nach der Tinktur eine Verstärkung der Herztätigkeit, der unmittelbar ein Stillstand ohne Veränderung der Zahl der Kontraktionen folgt. Eine gewöhnliche Erscheinung in diesem Stadium ist *Regulierung* der unregelmässigen Pulsation. So äussert sich das erste therapeutische Stadium, dessen die chemischen Präparate bei der direkten Wirkung auf das Herz offenbar entbehren.

Das zweite, kurze Stadium — *die Beschleunigung der P* — wird nach beiden Präparaten nur bei den Warmblütern beobachtet; richtiger bezeichnet ist es keine Beschleunigung sondern eine Aufhebung der Verlangsamung und nur eine Wiederherstellung der ursprünglichen Frequenz der P, weil die Zahl der Kontraktionen manchmal die ursprüngliche Höhe nicht erreicht und jedenfalls nicht überschreitet.

Das dritte Stadium — *Irregularität, die sekundäre Verlangsamung der P, die Abschwächung der Kontraktionen und der Stillstand in Systole* — ist das charakteristische für die Digitaliswirkung. Dieses Stadium tritt typisch bei dem Infus hervor; dagegen bei der Tinktur fehlt oft die sekundäre Verlangsamung und der Stillstand folgt unmittelbar nach der Beschleunigung der Pulsation.

Es ist aus meinen Ausführungen ersichtlich, dass in Bezug auf die Wirkung auf das ausgeschnittene Herz alle oben angeführten Präparate sich von einander unterscheiden, und dass das von den Theoretikern so viel angefochtene Infusum Digitalis unter ihnen den Vorrang besitzt. Diese Versuche lehren aber auch, dass das *Infus* aus denselben Blättern und nach derselben Art hergestellt, manchmal *verschieden wirkt,* nicht nur quantitativ, sondern qualitativ. Dieser Unterschied tritt bekanntlich und selbstverständlich noch deutlicher in der ärztlichen Praxis hervor : es fehlt die Identität der Wirkung der in verschiedenen Apotheken hergestellten galenischen Präparate, und nochmehr fehlt die Identität der den Ausgangspunkt dieser Präparate bildenden Digitalisblätter selbst, da deren Zusammensetzung und Wirkung ganz

ausserordentlich von der Zerkleinerung, Frische, Konservierung u s. w. abhängig ist. Es kann deshalb von einer immer genau sich gleich bleibenden Dosierung für Folia und Infusum Digitalis keine Rede sein. Hier ist vielmehr strenge Individualisierung am Platze. Die bei manchen Aerzten einzig übliche Verordnungsweise 1 : 150, 2-stlich 1 Esslöffel, kann bald zu stark, bald zu schwach wirken; ja es kann in einem Falle 0,3 : 150, viel und in einem anderen 3,0 : 150 nicht genug sein. Das Ueble liegt darin, dass der praktische Arzt hier mit einer Menge unbekannter Grössen zu tun hat, wie Stärke der Präparate, Individualität des Kranken, Dosierung der Esslöffel, u. s. w.

Der grösste Teil dieser Schwierigkeiten und vor allen Dingen das Schwanken der Dosierung könnte nach Meinung der Theoretiker beseitigt werden, wenn man nur die reinen chemischen Präparate, d. h. die Glykoside, anwenden würde. Leider überzeugen sich die kritisch beobachtenden Praktiker am Krankenbett bald von der Untauglichkeit dieser Präparate in einzelnen Fällen, wo frische Digitalisblätter oder ein Infus aus solchen noch vorzüglich wirkt. Auch durch meine oben angeführten Versuche scheint mir dargetan, dass das Infus bis jetzt durch kein Glykosid ersetzt werden kann. Ich wage es vor dem pharmakologischen Forum diesen ketzerischen Gedanken hier offen auszusprechen.

Um die verschiedene Wirkung der verschiedenen Digitalispräparate erklären zu können, muss man annehmen, dass in den Fingerhutblättern sich noch Stoffe befinden, die an und für sich von grösserer Heilkraft als die uns bekannten seien; oder, dass all die bekannten Substanzen nur in demjenigen Mischungs-Verhältnis heilend wirken, in welchen sie die Natur in den Blättern darstellt; übrigens könnte sogar sowohl die eine als die andere Vermutung gleichzeitig richtig sein. Man könnte vielleicht der Lösung dieser Frage näher treten, wenn man auf das ausgeschnittene Herz bei grösseren Versuchsreihen ein Gemisch der chemisch reinen wirksamen Bestandteile der Digitalis in demselben Verhältnis, wie sie in besten Digitalisblättern sich finden, einwirken liesse. Solche Versuche sind, meine ich, sehr erwünscht, so viel auch über die Digitalis bereits geschrieben worden ist. Es geht mit dieser Droge ganz ähnlich wie mit dem Mutterkorn, wo wir auch trotz ehrlicher Arbeit von Theoretikern und Praktikern uns zwar dem Ziele nähern, aber es noch nicht erreicht haben.

In einem sind alle Digitalispräparate unter sich sehr ähnlich, das ist die von KOBERT seinerzeit zuerst systematisch an verschiedenen Organen studierte Gefässwirkung. Es entsteht bei allen von mir geprüften Digitalisstoffen eine *Verengerung der Koronargefässe des ausgeschnittenen Herzens*; deshalb

vermindert sich stets das Quantum der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit; bei Anwendung des Blutes zur Speisung des Herzens tritt deutlich das Erblassen des Organes auf.

IV. — STROPHANTHINUM PURISSIMUM (Kombe von MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Die **1 : 50,000** verdünnte Lösung bewirkte zuerst eine bedeutende Verstärkung der Systole und eine Verkleinerung der Diastole des Ventrikels; infolgedessen wurde das Q geringer (4,2—3 c.c.); dann eine primäre Verlangsamung der P bis zur $^1/_2$ (42—22), eine Vergrösserung der Diastole (Q, 4 c.c.); eine Erweiterung der Vorhöfe und eine Peristaltik des Ventrikels; nachher ist die Zahl der Pulsationen bis 36 gestiegen, dann wurden die letzteren wieder langsamer, bis schliesslich das Herz seine Tätigkeit einstellte; dabei verminderte sich das Q allmählich bis 0. (Der Versuch dauerte 45 Minuten.)

Versuch 2.

Der Versuch wurde vorgenommen, um den Charakter der primären Verlangsamung der P. zu bestimmen. Stroph. und Atropin. sulf. **aa 1 : 50,000** riefen ein allmähliches Sinken der Zahl der P bis zum völligen Stillstand nach 45 Minuten hervor (siehe Protokoll A, 3). Das Q wurde allmählich geringer; nach 18 Minuten sank es von 5,4 c.c. auf 1 c.c., ging dann plötzlich in die Höhe bis 5 c.c. (infolge der Zunahme des Pulsvolumens und der besseren Systole) und sank wieder allmählich bis 6 (27 Minuten). Die primäre Verlangsamung der Zahl der P bis zur $^1/_2$ wie im Versuche 1, ist nicht eingetreten, weil der intrakardiale Hemmungsapparat durch das Atropin gelähmt war.

Folgende Versuche zeigen die Wirkung des Strophanthins auf das abgeschwächte Herz :

Versuch 3.

Die Lösung **1 : 75 T** stellte vollständig (P und Q) die durch Akonitin aufgehobene Tatigkeit eines ausgeschnittenen Froschherzens her, nachdem ein anhaltendes Durchströmen mit der normalen Speisungsflüssigkeit resultatlos geblieben war.

Versuch 4.

Die Herztätigkeit wurde durch eine grosse Chinindosis aufgehoben. Das Durchströmen mit der Speiseflüssigkeit während 12 Minuten hat sich erfolglos erwiesen. Eine **1 : 100 T** Strophanthinlösung stellte allmählich die Herztätigkeit wieder her, wobei die Zahl der P die Norm nicht erreichte (28, nicht 38), das Q dagegen stieg bis 6 c.c.; vor dem Versuch betrug das Q 5 c.c. Nach dem Durchleiten der Nährflüssigkeit verminderte sich Q schnell wieder.

Versuch 5 und 6.

Es wurde eine verbesserte Tätigkeit der durch Nikotin und Koniin abgeschwächten Herzen beobachtet.

Es gelang somit am ausgeschnittenen Froschherzen die typischen Stadien der Strophanthinwirkung, die auch am Herzen in situ wahr-

zunehmen sind, zu beobachten : *zuerst eine Verstärkung der Herztätigkeit und eine primäre Verlangsamung der P* infolge der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates; *dann eine Wiederherstellung der P,* wahrscheinlich infolge des Verlustes der Erregbarkeit dieses Apparates und *schliesslich eine Peristaltik des Ventrikels und eine zweite Verlangsamung der P bis zum völligen Stillstand in Systole,* infolge der direkten Wirkung des Strophanthins auf den motorischen Apparat des Herzens. *Eine Verbesserung der Tätigkeit geschwächter Herzen* wird ebenfalls nach Strophanthinum beobachtet.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Auf ein ganz frisches Herz eines jungen Katers übt eine **1 : 8 M.** verdünnte Lösung gar keinen Einfluss aus; nur eine geringe Verlangsamung der P ist wahrzunehmen (124—116).

Versuch 2.

Ein an Vergiftung mit verschiedenen Giften sterbendes Kaninchenherz zeigt bei Einwirkung einer **1 : 3 ³/₄ M.** verdünnten Lösung eine kurz dauernde Beschleunigung der P von 50 auf 80, dann eine allmähliche Verlangsamung bis zu einem völligen Stillstand; eine starke Verengerung der Koronargefässe (5 ¹/₂—2 c.c.); nach dem Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit und Massage hat sich eine schwache Herztätigkeit wiederhergestellt und eine geringfügige Erweiterung der Koronargefässe ist aufgetreten.

Versuch 3.

Ein durch Koffein abgeschwächtes Kaninchenherz; beim Durchleiten einer **1:1/8 M.** verdünnten Lösung zeigt es eine starke Beschleunigung der P (120—190), eine Arrhythmie und einen Stillstand in Systole, eine Verengerung der Koronargefässe, die sie fast undurchgängig macht. In Versuchen 2 und 3 ist der intrakardiale Hemmungsapparat scheinbar schon unerregbar gewesen.

Versuch 4.

Ein mit Peronin abgeschwächtes Katzenherz; beim Durchströmen mit einer **1 : 4/10 M.** verdünnten Lösung zeigt es eine beträchtliche Verstärkung der Herztätigkeit und eine Verminderung der Zahl der P (von 120 auf 100); trotz der bald durchgeleiteten normalen Nährflüssigkeit *dauerte die Wirkung des Strophanthins typisch fort* : eine Beschleunigung der P bis 148, eine Arrhythmie und schliesslich ein Stillstand in Systole.

Um diese Erscheinung erklären zu können, muss man annehmen, dass das Gift entweder so innig mit dem Gewebe sich verbindet, dass es mit der normalen Nährflüssigkeit nicht weggespült werden kann und daher wirkungsfähig bleibt, oder dass es schnell irgend einen Einfluss auf das Gewebe ausübt, der sich verhältnismässig langsam in dem typischen Bilde äussert und fast unabhängig davon ist, ob das Gift noch durch die Gefässe fliesst oder nicht.

Versuch 5.

Bei einem sterbenden Kaninchenherzen bewirkt die Lösung **1 : 100 T.** eine primäre Verlangsamung der P (32—13), dann eine Beschleunigung bis 54, eine bedeutende Steigerung der Herztätigkeit und schliesslich eine secundäre Verlangsamung der P bis zum völligen Stillstand.

Dieser Versuch bietet insofern Interesse, als hier die typische Wirkung des Strophanthins trotz der abnorm verlangsamten und erlahmenden Herztätigkeit klar zu Tage tritt.

Versuch 6.

Die Lösung **1 : 50 T.** bewirkt bei einem mit Arekolin behandelten Katzenherzen eine geringe Verlangsamung der P (104-92) und eine bedeutende Verstärkung der Herztätigkeit, dann eine Beschleunigung der P (bis 142), eine Arrhythmie und eine abermalige Verlangsamung bis zum völligen Stillstand.

Versuch 7.

Noch ein mit Arekolin behandeltes Herz zeigt eine primäre Verlangsamung der P, die in diesem Falle trotz der stärkeren Konzentration des Strophanthins nicht scharf hervortritt, weil die Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates durch Arekolin noch nicht aufgehoben ist.

Die Tatsache, dass hier eine Verlangsamung der P doch eintritt, lehrt, dass der durch eine Substanz erregte intrakardiale Hemmungsapparat auch auf andere Substanzen reagieren kann. Das ist von Wichtigkeit für die praktische Anwendung der Kardiaca.

Es ist im Allgemeinen zu bemerken, dass das Strophanthinum puriss. *typisch* auf die Herzen der Kalt- und Warmblüter *wirkt*, und zwar ruft es zuerst eine *primäre Verlangsamung der P* und eine *Verstärkung* der Herztätigkeit hervor, dann eine *Beschleunigung der Pulsationen, eine Arrhythmie* und schliesslich *eine abermalige Verlangsamung der P, eine Abschwächung der Kontraktionen und einen Stillstand in Systole*.

VII. — STROPHANTHINUM CRYST. THOMS (MERCK) SIVE OUABAIN.

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Eine Lösung **1 : 50,000** bewirkt zuerst eine stärkere Systole und Diastole, wobei Q dem entsprechend sich vergrösserte (3—4,4 c.c.) und auf einmal eine Verminderung der Zahl der P, mehr als auf die Hälfte (54—24) in 1 Minute, eine Peristaltik des Ventrikels und eine Erweiterung der Vorhöfe eintraten. Nachher stieg die Zahl der Pulsationen bis 48, die Peristaltik des Ventrikels schwand und das Q vergrösserte sich bis 5,6 c.c.; schliesslich wurden die Pulsationen langsamer, das Q verminderte sich und der Ventrikel blieb in Systole stehen (nach 23 Minuten) (siehe Protokoll A, 2).

Das Bild der Vergiftung eines ausgeschnittenen Froschherzens mit *Glaber-Stroph.* (Thoms) ist fast dasselbe *wie bei Kombe-Stroph., nur nimmt das erste Gift zweimal weniger Zeit in Anspruch.*

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Eine 1 : 4 M. verdünnte Lösung bewirkt bei einem Kaninchenherzen eine Verlangsamung der P von 136 auf 120 in der Minute, dann eine Beschleunigung der P bis 160, eine Arrhythmie und Stillstand in Systole; eine starke Verengerung der Kranzgefässe (statt 24 ist Q 12 c.c. geworden).

Versuch 2.

Ein ganz frisches Kaninchenherz bei Einwirkung einer 1 : 2 M. verdünnten Lösung zeigt eine Verlangsamung der P von 148 auf 124 und eine doppelt so starke Herztätigkeit, eine Beschleunigung der P bis 180, eine starke Arrhythmie und einen Stillstand in Systole; die in 1 Minute aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit verminderte sich von 18 c.c. auf 4 c.c. und blieb so bis zum Ende des Versuches. Als Nachwirkung wurde eine dauernde Arrhythmie beobachtet. Bei einem frisch ausgeschnittenen Herzen geben sogar kleine Dosen ein typisches Bild der Vergiftung. Die Lösung des Strophanthins durchströmte dieses Herz während 11 Minuten. (Siehe Protokoll B, 3 und die Kurven 8 und 9, die sehr gut alle Stadien der Strophanthinwirkung charakterisieren.)

Versuch 3.

Ein sehr abgeschwächtes, unregelmässig pulsierendes Kaninchenherz zeigt bei Einwirkung einer 1 : 2 M. verdünnten Lösung eine Verlangsamung der P (98—24) und eine Regulierung des Rhythmus, eine Beschleunigung der P bis 140, eine kurzdauernde Arrhythmie und einen Stillstand; eine starke Verengerung der schon verengten Gefässe (6—1 $^{1}/_{2}$ c.c.); beim Massieren pulsierte das Herz einige Sekunden lang.

Versuch 4.

Bei einem ermüdeten Katzenherz rief die Lösung 1 : 1 1/4 M. eine Verlangsamung der P von 148 auf 128 und eine verstärkte Herztätigkeit hervor, eine Beschleunigung der P bis 160 und eine Arrhythmie, schliesslich einen plötzlichen Stillstand. Das Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit bewirkte eine Wiederherstellung der schwachen, schnellen und unregelmässigen Kontraktionen des Herzens.

In Allen hier beschriebenen Versuchen mit Strophanthin Thoms an ausgeschnittenen Herzen der Warmblüter ist *das Fehlen der sekundären Verlangsamung* der P von grossem Interesse (manchmal wird dasselbe auch nach Kombe-Strophanthin beobachtet); die Beschleunigung der P geht unmittelbar in Stillstand über, dessen Ursache in unvollkommener Lähmung des Herzmuskels zu suchen wäre; mit dem Durchleiten der normalen Nährflüssigkeit und Massage gelingt es nicht, starke Kontraktionen des Herzens hervorzurufen.



Verhältnismässig konzentrierte Lösung (1/3—1/10 M. Vers. 6—10) des Strophanthin Thoms riefen nach meinen Beobachtungen weder *die primäre, noch die sekundäre Verlangsamung* hervor : gewöhnlich folgte einer kurzdauernden, bedeutenden Verstärkung der Herztätigkeit unmittelbar eine starke Beschleunigung der P, eine Arrhythmie und bald darauf Stillstand und zwar ein völliger, weil nachträgliche Massage nicht einmal einzelne Kontraktionen hervorzurufen im Stande war Mit dem Fehlen der Verlangsamung der P besonders der sekundären (in allen Versuchen) auch *nach stärkeren Dosen* des Strophanthin Thoms unterscheidet sich das letztere vom Kombe-Strophanthin; jedenfalls sind diese Präparate nicht identisch. Auf Grund der oben geschilderten Versuche an ausgeschnittenen Herzen ist anzunehmen, dass *zur praktischen Anwendung das Kombe-Strophanthinum* MERCK *geeigneter ist, obwohl auch das Glaber-Strophanthin Thoms vor den galenischen bisherigen Präparaten bei weitem den Vorzug verdient,* da beide reinen Glykoside eine gute, dauerhafte und typische Wirkung ausüben und eine genaue Dosierung zulassen. *Jedenfalls sind beide der Tinctura Strophanthi unbedingt vorzuziehen,* die wie bekannt der Zusammensetzung und Wirkung nach, wie Schedel und andere genügend hervorgehoben haben, sehr unbeständig ist. Sie schwankt nicht nur in ihrer quantitativen, sondern sogar in ihrer qualitativen Zusammensetzung.

VIII. — ADONIDIN (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Die Lösung 1 : 50 T rief sofort eine beträchtliche Verstärkung der Systole und der Diastole des Herzventrikels hervor, sodass die Pause fast unmerklich blieb; das Q stieg infolgedessen von 5,5 auf 9,5 c.c.; die Pulsation ist unwesentlich langsamer geworden (28—23 in der Minute). Nach 8 Minuten wurde durch dasselbe Herz die Lösung 1 : 25 T. des Adonidins durchgeleitet und es traten während 7 Minuten dieselben Erscheinungen auf. Bald darauf durchströmte das Herz eine Lösung 1 : 17 T. des Adonidins; sofort erweiterten sich die Vorhöfe, die Arrhythmie und eine Peristaltik des Ventrikels sind aufgetreten; die P ging schnell herunter und das Q wurde kleiner. Die normale Speiseflüssigkeit stellte die Tätigkeit des Herzens wieder her. Es scheint also, dass die therapeutische Konzentration des Adonidins zwischen 1 : 50 T und 1 : 25 T schwankt. In stärkerer Konzentration, wie der nächste Versuch zeigt, wirkt es toxisch.

Versuch 2.

Eine Lösung 1 : 20 T bewirkt ein allmähliches Sinken der Zahl der P, eine Verminderung des Q, eine Arrhythmie und eine Peristaltik des Ventrikels (14 Min.). Die Lösung des Adonidins 1 : 1 1/2 T, durch dasselbe Herz geleitet, nachdem es während 4 Minuten tätig war, rief einen vollständigen Stillstand hervor.



B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1. (Siehe Protokoll B, 4.)

Das Herz eines Katers. P 104, Q = 10,0 c.c. Das Adonidin in einer Lösung **1 : 1/2 M.** verlängerte sofort zweifach die Amplitude der Herzkontraktionen (2 1/2 mm.—5 mm.), das Q stieg noch höher (10—21 c.c.), ohne Veränderung der Zahl der Kontraktionen (s. Kurve N° 11). Um diese interessante Erscheinung, die das Adonidin von anderen Substanzen der Digitalingruppe unterscheidet, nachzuprüfen, setzte ich den Versuch folgendermassen fort : es wurde die normale Nährflüssigkeit durchgeleitet, nachdem das Herz während 7 Minuten der Wirkung des Adonidins unterworfen war : das Herz erholte sich vollständig, d. h. die Amplitude = 2 1/2 mm., Q = 10 c.c.; dann habe ich zum zweiten Mal die Lösung des Adonidins **1 : 1/3 M.** durchgeleitet. Sofort traten die früheren Veränderungen auf; die Amplitude 4,5 mm., das Q = 22 c.c., nur die Zahl der P wurde etwas grösser (104—112); s. Kurve N° 13. Nach 4 Minuten durchströmte ich das Herz mit der normalen Nährflüssigkeit und wieder schwanden diese Erscheinungen (Amplitude 2 1/2 mm.; Q = 13 c.c., P = 110).

Aus diesem Versuche geht hervor, dass das Adonidin in einer Konzentration 1 : 1/3 M.—1 : 1/2 M. eine gute Wirkung auf das Herz ausübt : hauptsächlich *verstärkt* es seine Tätigkeit.

Die in diesem Versuche beobachtete Erweiterung der Koronargefässe ist auffallend, weil alle Digitalispräparate und die meisten Ersatzmittel ausnahmslos diese Gefässe verengern; übrigens verengt sie auch das Adonidin in manchen Fällen (Versuch 2, 4 u. a.).

Das Adonidin in stärkeren Konzentrationen, wie z. B. **1 : 1/5 M.** (Versuche 2, 3 u. 4) wirkt auf das ausgeschnittene Warmblüterherz toxisch : die Kontraktionen werden schwächer, die P langsamer und damit fällt eine geringe Verengerung der Gefässe zusammen (im Vers. 3 wurde der Nährflüssigkeit Blut beigemischt).

Versuch 5.

Die Lösung **1 : 1/10 M.** bewirkt bei einem ermüdeten Kaninchenherzen sofort eine Verkürzung der Amplitude, eine Arrhythmie und eine Verlangsamung der P während 7 Minuten von 104 auf 28. Die Ursache der Verlangsamung der P liegt nicht in der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates, weil das Durchströmen mit Atropin resultatlos blieb, sondern im Einfluss des Adonidins auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens.

Versuch 6.

Durch verschiedene Substanzen abgeschwächtes Herz eines Kaninchens zeigt bei Einwirkung einer Lösung **1 : 80 T.** zuerst eine Verlangsamung der P von 100 auf 80 ohne Veränderung der Amplitude, nachher eine Beschleunigung bis 156 und eine Arrhythmie; der Versuch wurde nach 10 Minuten unterbrochen.

Versuch 7.

Ein Kaninchenherz beim Durchströmen mit einer Lösung **1 : 10 T.** zeigt eine bedeutende Verlängerung der Amplitude und eine Beschleunigung der Zahl der P (120—168), dann eine Arrhythmie. Der Versuch wurde nach 2 1/2 Minuten unterbrochen.

Von den geschilderten Versuchen mit Adonidin lässt sich folgendes sagen: 1) Adonidin wirkt *in derselben Weise und gleich gut auf die ausgeschnittenen Herzen der Kaltblüter wie auf die der Warmblüter,* 2) die Erregung des intrakardialen *Hemmungsapparates* tritt *schwach* und *unbeständig* hervor, 3) der motorische Apparat des Herzens reagiert gut und beständig: die schwachen Konzentrationen des Adonidins *verstärken die Herztätigkeit beträchtlich,* nach den starken tritt *Arrhythmie* und *Abschwächung* ein, 4) Adonidin ist ein verhältnismässig *schwaches Herzgift,* 5) Mitunter wird nach Adonidin statt der erwarteten Verengerung eine *Erweiterung der Koronargefässe* des ausgeschnittenen Herzens beobachtet.

Diese Versuche zeigen auch, dass mit der Verstärkung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens eine beträchtliche Erweiterung der Koronargefässe zusamenfällt und mit der Verschlimmerung eine geringe Verengerung derselben. Ob hier ein kausaler Zusammenhang vorhanden ist, und was für einer, ist schwer zu sagen. Ich meine, dass das Adonidin die Koronargefässe direkt erweitert; die geringe Verengerung wird wohl von der bedeutenden Schwächung der Herzkontraktionen abhängen.

Wenn das Adonidin die Koronargefässe verengte, würde man dies in allen Stadien der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens in geringerem oder grösserem Maasse beobachten können, wie es bei den Digitalispräparaten der Fall ist. Es sind spezielle Versuche dazu erforderlich, um endgültig diese wichtige Frage zu entscheiden. Sollte das Adonidin wirklich die Koronargefässe erweitern, so wird es sich dadurch wesentlich von den Digitalispräparaten unterscheiden und diese Wirkung wird die Grundlage sein für besondere therapeutische Indikationen.

Das Adonidin wirkt auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens wahrscheinlich den Digitalispräparaten analog, weil die dabei beobachteten Erscheinungen dieselben sind. Diese Annahme wird durch den folgenden Versuch bestätigt : das Adonidin in einer Lösung 1 : 800 T (Vers. 8), die viel schwächer als seine therapeutische Konzentration ist, wirkte toxisch auf das ausgeschnittene Herz, welches früher ein wenig mit Digitalein behandelt war; wahrscheinlich haben sich in diesem Falle die Wirkungen einer kleinen Dosis des frischen Giftes und der geringen Reste des analogen alten summiert, oder einfacher : das schon vergiftete Muskelgewebe wird zum zweiten Mal leichter durch dasselbe oder ein analoges Gift affiziert.



IX. — HELLEBOREIN (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Die Lösung 1 : 150 M. rief eine schwache Arrhythmie hervor.

Versuche 2—8.

Die Lösungen 1 : 125 M. — 1 : 1 1/2 M. riefen zuerst eine Verstärkung der Herztätigkeit (und des Q) hervor, dann sofort *eine Verlangsamung der P* bis zur Hälfte und dieselbe Verminderung des Q ungefähr; gleichzeitig eine Erweiterung der Vorhöfe, eine deutlich ausgesprochene *Peristaltik* (eine sehr dauerhafte) und schliesslich einen Stillstand des Ventrikels, der gewöhnlich plötzlich eintritt.

Versuche 9 und 10.

Die Lösung 1 : 50 T. bewirkt dasselbe, wie in Versuchen 2—8, nur viel schneller (die Versuche dauerten 17 und 20 Minuten).

Die immer beobachte Verlangsamung der P bis zur Hälfte rührt nicht von der Erregung der intrakardialen Endigungen der Nn.Vagi her, weil Atropin die Beschleunigung der Pulsationen weder hervorrufen kann, noch die schon beginnende Verlangsamung zu verhindern vermag. Folglich ist die Verlangsamung der P eine *direkte Wirkung* des Helleboreins auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens, die nach sehr kleinen schwachen Lösungen eintritt.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Die Lösung 1 : 3 3/4 M. rief bei einem Kaninchenherzen eine kaum merkliche Verkürzung der Amplitude, eine sehr geringe Beschleunigung der P (116—128) und eine Verengerung der Koronargefässe (11 1/2— 8 c.c.) hervor; der Versuch dauerte 4 Min.

Versuch 2.

Die Lösung 1 : 2 M. bewirkt bei einem schwach pulsierenden Kaninchenherzen eine Arrhythmie und nach 4 Minuten einen Stillstand. Die normale Nährflüssigkeit stellt die Tätigkeit des Herzens wieder her, nur ist die Zahl der P viel geringer geworden (76 statt 128). Das wiederholte Hinzufügen grösserer Dosen von Atropin durch die Kanüle veränderte das Bild nicht; deshalb ist die Verlangsamung auf die direkte Wirkung des Helleboreins auf den motorischen Apparat des Herzens zurückzuführen.

Versuch 3.

Ein Kaninchenherz. Die intrakardialen Vagusendigungen sind vorher gelähmt. Helleborein in einer 1 : 700 T. und 1 : 300 T. Konzentration rief zuerst eine geringe Verengerung der Koronargefässe hervor (38—23 c.c.), eine Verlangsamung der P und eine bedeutende, fast dreifache, Verkürzung der Amplitude; eine Konzentration des Giftes 1 : 150 T. bewirkte eine Verengerung der Koronargefässe (39—20 c.c.), eine

Arrhythmie und einen völligen Stillstand der Ventrikel. Die Wirkung des Helleboreins dauert gewöhnlich einige Zeit lang, nachdem der Zufluss aufgehoben ist, fort (Nachwirkung).

Versuch 4.

Die Lösung **1 : 1 1/2 M.** bewirkte bei einem Kaninchenherzen eine fünffache Verkürzung der Amplitude und eine zweifache des Quantums, was auch beim Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit fortdauerte. S. Kurve N° 16.

Versuch 5.

Ein Katzenherz wurde durchströmt während 12 Minuten mit einer Lösung **1 : 1 M.**, indem die Nährflüssigkeit aus einem Gemisch von 2 Teilen der Ringerlösung und 1 Teil des defibrinierten Blutes des Versuchtieres bestand. Es trat eine Abschwächung der Herzkontraktionen und eine Verlangsamung der P von 116 auf 74 (1) ein. Nach dem nochmaligen Durchströmen desselben Giftes in derselben Konzentration erfolgte nach 9 Minuten eine Verlangsamung der P von 132 auf 56, d. h. es wirkte stärker. Eine noch stärkere Konzentration verursachte erst Arrhythmie (ein beschleunigter Rhythmus wechselte mit dem verlangsamten ab) und dann Stillstand.

Versuch 6.

Ein Katzenherz durchströmte eine Lösung **1 : 1 M.** während 20 Minuten und bewirkte eine Verlangsamung der P von 152 auf 116, eine Vergrösserung der Amplitude, dann eine Beschleunigung der P bis 154, eine Abschwächung der Herzkontraktionen, eine Arrhythmie und schliesslich einen völligen Stillstand. Fast dasselbe wiederholte sich mit dem Herzen des Kaninchens nach dem Durchströmen während 5 Minuten mit einer Lösung **1 : 800 T.**

Versuch 8.

Ein ganz frisches Katzenherz durchströmte eine Lösung **1 : 100 T.** während 6 Minuten. Es trat eine beträchtliche Verstärkung der Herztätigkeit, eine Verlangsamung der P (120—100), dann eine Wiederherstellung der Zahl der P (120) und eine Arrhythmie ein. Als Nachwirkung wieder eine Verlangsamung der P.

Versuche 9, 10, 11 und 12

wurden an Herzen der Katzen und eines jungen Hundes angestellt, indem sie mit einem Gemische aus 1 Teil des defibrinierten Blutes dieser Versuchstiere und 2 Teilen der Ringerlösung ernährt waren. Helleborein in Konzentrationen **1 : 70 T.—1 : 7 T.** rief gewöhnlich eine Beschleunigung der P, eine Abschwächung der Herztätigkeit, dann Arrhythmie und völligen Stillstand hervor.

Diese Versuche zeigen, dass das Helleborein 1) stark *die Koronargefässe verengt*, 2) in kleinen Dosen manchmal anfangs die Herztätigkeit verstärkt und die P verlangsamt, bei längerer Wirkung abschwächend wirkt, 3) in grossen Dosen gegeben *eine Beschleunigung der P, eine Arrhythmie, eine*

(1) Ich werde die Verengerung der Koronargefässe nach Helleborein nicht mehr besonders erwähnen, weil diese Wirkung ausnahmslos immer beobachtet wurde.



Abschwächung der Kontraktionen bis zum Stillstand hervorruft. Als die Ursache ist der schädliche Einfluss des Helleboreins auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens anzusprechen. Das Hinzufügen von Blut zu der Nährflüssigkeit vermindert ein wenig die starke Giftigkeit des Helleboreins.

X. — CORONILLIN (Reeb sen.).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Obwohl der Frosch offenbar gesund war, kontrahierte sich dessen ausgeschnittenes Herz sehr träge. Q betrug nur 30 c.c. Von einer Lösung **1 : 50 T.** des Coronillins ist die Systole des Ventrikels sofort energischer geworden und das Q grösser (4 c.c.), nach 4 Minuten stieg das Q bis 6,5 c.c., d. h. vergrösserte sich um das doppelte im Vergleich mit dem normalen. Die ausgezeichnete Tätigkeit des Herzens veränderte sich nachher infolge der eingetretenen Peristaltik des Ventrikels, zuerst eine Systole überspringend, nachher die ganze Zeit anhaltend; dementsprechend begann P allmählich sich zu verringern; P verlangsamte sich bis zur Hälfte (30—15); nachher wurde die Schlagfolge sogar noch langsamer. Die normale Flüssigkeit stellte eine sehr befriedigende Herztätigkeit wieder her, ja eine noch bessere, als sie vor dem Versuche war.

Weil aber die Verlangsamung der Pulsation nach Atropineinwirkung nicht verschwindet, muss man sie durch die direkte Wirkung des Coronillins auf den *motorischen Apparat* erklären. Diese Wirkung tritt typisch und deutlich hervor, indem zuerst die Herztätigkeit auffallend *gebessert, nachher aber verschlechtert wird*. Die Besserung der Tätigkeit hängt lediglich von der Verstärkung der Systole, die Verschlechterung von der Peristaltik des Ventrikels ab.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Ein an Vergiftung mit verschiedenen Giften sterbendes krankes Kaninchenherz. Die Lösung **1 : 6 M.** bewirkte keine verbesserte Herztätigkeit nur eine auffallende Erweiterung der Kranzgefässe.

Versuch 2.

Ein frisches Herz eines fetten Katers, welches sehr langsam pulsiert — 88 in einer Minute. Die Lösung **1 : 3 M.** bewirkt eine Vermehrung der P bis zur Norm (120) und eine Vergrösserung der Amplitude, dann ein allmähliches Sinken der P, eine sehr geringe Verminderung des Q und eine beträchtliche Vergrösserung der Amplitude; so dass nach 7 Minuten betrugen P = 84, Q = 8 statt 10 c.c. und die Amplitude statt $3\frac{1}{2}$ mm. jetzt $6\frac{1}{2}$ mm. wurde. Die Verlangsamung der P trat hauptsächlich auf Kosten der Verlängerung der Pausen auf. S. Kurve № 19.

Versuch 4.

Die Lösung **1:3 M.** bewirkte bei einem unregelmässig pulsierenden, abgeschwächten Herzen eines jungen Katers eine Regulierung des Rhythmus, eine Verengerung der Kranzgefässe (19—15 c.c.), bald eine Vermehrung der P (124—140), machten aber eine Verlangsamung derselben (80), eine Arrhythmie und eine starke Abschwächung der Herztätigkeit (der Versuch dauerte 14 Minuten).

Versuch 5.

Die Wirkung einer Lösung **1 : 2 M.** während 4 Minuten angewandt auf ein frisches Herz eines alten Katers äusserte sich in einer Verlangsamung der P (140—120), in Erweiterung der Kranzgefässe (17—21 c.c.) und in Verlängerung der Amplitude auf 1/3 ihrer ursprünglichen Grösse.

Versuch 6.

Ein ermüdetes Herz eines Katers zeigte bei Einwirkung einer Lösung **1 : 2 M.** während 6 Minuten eine P = 96 statt 106, Q = 14 $^1/_2$ statt 13 c.c., und eine um das Doppelte vergrösserte Amplitude (2—4 mm.). S. Kurve N° 22.

Versuch 9.

Eine Lösung **1 : 1/3 M.** während 6 Minuten angewandt bewirkte bei einem abgeschwächten Katerherzen eine Vergrösserung der Amplitude um 1/3 und des Q von 14 auf 17 c.c.

Versuch 10.

Eine Lösung **1 : 1 M.** während 5 Minuten angewandt bewirkte eine doppelt so grosse Amplitude (3—6 mm.), Q = 26 statt 20 c.c. S. Kurve N° 25.

Versuch 11.

Fast dasselbe Ergebnis.

Versuch 12.

Die Wirkung einer **1 : 1 M.** verdünnten Lösung auf ein sehr abgeschwächtes und unregelmässig pulsierendes Herz eines Kaninchens äusserte sich in einer Verlangsamung der P (114—80) und Regulierung des Rhythmus, nachher in einer plötzlichen Zunahme der P bis 172 und Abschwächung der Kontraktionen; es fliesst viel mehr Flüssigkeit aus. Der Versuch dauerte 7 Min.

Versuch 13.

Eine Lösung **1 : 1/2 M.** durchströmte ein ermüdetes Herz eines Katers. Eine geringe Beschleunigung der P (116—130), eine Vergrösserung der Amplitude (2 $^1/_2$—4 $^1/_2$ mm.) und des Quantums (20,5—22 c.c.) sind eingetreten; Nachwirkung : Verminderung der Amplitude, Verlangsamung der P bis 84, Abschwächung der Kontraktionen und eine geringe Arrhythmie, Q ist beträchtlich weniger geworden (15 c.c.); der Versuch dauerte 7 Minuten.

Versuch 17.

Nach einer Lösung **1 : 1/3 M.**, welche während 8 Minuten angewandt wurde, zeigte das sterbende Kaninchenherz eine geringe Vergrösserung der Amplitude (4—5 mm.) und eine Zunahme der P (24—36), nachher eine Verlangsamung der P (bis 20).



Versuch 18.

Sehr ermüdetes Herz eines Katers. **1 : 1/5 M.** Nach 5 Minuten ist die Amplitude viel grösser (statt 3—5 mm.), P etwas vermindert (132—112). Nachdem das Herz mit der normalen Nährflüssigkeit durchströmt war, stellte sich bald, als Nachwirkung eine starke Verlangsamung der P (88), welche nach 3 Minuten die Zahl 44 in einer Minute erreichte; gleichzeitig wurde eine Arrhythmie beobachtet in Form des allmählichen Ausfallens der Kontraktionen. Zuerst fiel nur jede vierte Kontraktion aus, die erste wurde etwas kräftiger; nachher aber fiel die zweite aus und die erste wurde der dritten gleich nach der Länge der Amplitude. Es hat sich somit die Zahl der Pulsationen um die Hälfte verringert (88—44) und die einzelnen Kontraktionen wurden durch längere Pausen von einander getrennt. S. No 27 A und B — die Kurve der eben beschriebenen Nachwirkung.

Versuch 19.

Die Lösung **1 : 100 T** bewirkte bei einem Kaninchenherzen eine geringe Verlangsamung der P (128—112), nachher eine erhebliche Frequenz der P bis 190, eine Arrhythmie und Abschwächung der Kontraktionen; der Versuch dauerte 5 Minuten.

Versuch 20.

Die Lösung **1 : 50 T** bewirkte bei einem sehr ermüdeten Kaninchenherzen eine Verlängerung der Amplitude von 2 auf 3 mm. und eine Wiederherstellung der P von 50 auf 88; der Versuch dauerte 7 Minuten.

Aus diesen Versuchen geht deutlich die unverkennbare Wirkung des Coronillin auf den motorischen Apparat der Kalt- und Warmblüterherzen (Pflanzen- und Fleischfresser) hervor. Eine so konstante und beträchtliche Verstärkung der Herzkontraktionen der Warmblüter konnte ich nach den anderen Substanzen der Digitalingruppe nicht beobachten. Ausserdem vermag Coronillin die unregelmässige Herztätigkeit zu *regulieren,* die Arrhythmie zu beseitigen (Versuche 3, 12), sowie auch die Bradykardie (Versuche 2 und 20). Von grossem Wert ist besonders sein guter Einfluss auf schlecht arbeitende Herzen; *deshalb muss Coronillin eine praktische Anwendung in der Therapie finden können;* es verdient sie vollständig. Besonders nützlich wird sich wahrscheinlich Coronillin dort erweisen, wo der Herztonus anzuregen sein wird, d. h. in allen Fällen der Abschwächung des motorischen Herzapparates.

Die Veränderung der Frequenz der Kontraktionen ist nach Coronillin unbeständig. Meistens wird beobachtet nach einer zuerst eintretenden *Verlangsamung der P mit Verstärkung* der Kontraktionen und Regulierung des Rhythmus eine *Beschleunigung der P mit Arrhythmie und Abschwächung der Kontraktionen und wiederum eine Verlangsamung;* kurz es tritt fast dasselbe, wie bei den anderen Präparaten der Digitalingruppe ein.

Von den letzteren unterscheidet er sich aber dadurch, dass er die



Kranzgefässe des ausgeschnittenen *Herzens erweitert* (leider nicht immer). Weil aber eine Verstärkung der Kontraktionen des ausgeschnittenen Herzens die Menge der in den Koronargefässen fliessenden Flüssigkeit vermehrt, und weil umgekehrt ein verstärkter Zufluss von Nährflüssigkeit die Herztätigkeit verbessert und verstärkt, wäre es bei Coronillin sehr interessant, diesen Zusammenhang an kranken Menschen festzustellen.

Im ersten Versuche wurde eine Erweiterung der Kranzgefässe beobachtet ohne Verbesserung der Herztätigkeit; im zweiten Versuche umgekehrt eine um das doppelte verlängerte Amplitude, trotz der Verengerung der Gefässe, im 12ten Versuche, eine Erweiterung der Kranzgefässe und eine Abschwächung der Herztätigkeit; im Versuche 14 (bei einem sterbenden Herzen) ein Steigen des Quantums der ausfliessenden Flüssigkeit von 1 bis auf 10 c.c. bei Abwesenheit der Verbesserung der Herztätigkeit. Obgleich in anderen Fällen die Vermehrung des Quantums der ausfliessenden Flüssigkeit mit der verbesserten Herztätigkeit zusammenfällt, dürfen die eben beschriebenen Tatsachen nicht ausser Acht gelassen werden (1).

Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, dass Coronillin einen Einfluss ausübt so gut auf den motorischen Herzapparat, wie auf die Kranzgefässe unabhängig von einander. Jedenfalls ist unzweifelhaft die Fähigkeit des Coronillins die Herzgefässe zu erweiteren; dieser Umstand aber kann eine grosse praktische Bedeutung haben.

Um die Arrhythmie und Abschwächung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens zu beobachten, dürfen verhältnissmässig konzentrierte Lösungen desselben angewandt werden; folglich gehört Coronillin nach seinen *sehr wahrscheinlichen guten therapeutischen Eigenschaften zu den verhältnissmässig schwachen Herzgiften.* Aus den von mir untersuchten Substanzen der Digitalingruppe hat sich nur das Adonidin, als wenig schädlich erwiesen.

Nach den aufgezählten wertvollen Eigenschaften des Coronillins gebührt ihm in der Reihe der Cardiotonica bei weitem nicht der letzte Platz.

XI. — BARYUM CHLORATUM (MERCK).

Das Herz der Warmblüter.

Versuch 1.

Eine Lösung **1 : 400 T** während 10 Minuten angewandt bewirkte bei einem unregelmässig pulsierenden, sehr ermüdeten Herzen eines Kaninchens eine Regulierung und Verstärkung der Herztätigkeit. (P stieg von 44 auf 86 ungefähr.)

---

(1) Selbstverständlich wurden in allen Versuchen dieselben technischen Bedingungen gewahrt.



Versuch 2.

Die Wirkung einer Lösung **1 : 200 T** auf ein abgeschwächte Herz eines gestorbenen Kaninchens äusserte sich zuerst in einer Verlangsamung der P von 148 auf 90, dann in einer allmählichen Steigerung der P bis 116 und in Abschwächung der Kontraktionen; nach dem Durchströmen mit einer normalen Nährflüssigkeit stellte sich eine Arrhythmie ein. (Nachwirkung.) Der Versuch dauerte 10 Minuten. Die Arrhythmie verschwand nach der Speisung dieses Herzens mit einer Lösung **1 : 400 T.**

Versuch 3.

Nach einer Einwirkung einer Lösung **1 : 100 T** während 8 Minuten auf ein schwach pulsierendes Herz eines gestorbenen Kaninchens, welches 2 1/2 Stunden auf Eis gelegen hat, ergab sich in der ersten Minute eine Verlangsamung der P von 120 auf 108 und eine Verstärkung der Amplitude um 2 1/2 Mal, nachher eine geringe Beschleunigung und eine Arrhythmie, die darin bestand, dass die Amplitude der geraden Kontraktionen grösser als die der ungeraden wurde; schliesslich eine Beschleunigung der P bis 136 und wie vor dem Versuche schwache rhythmische Kontraktionen. Q blieb fast ohne Veränderung. Die normale Flüssigkeit vergrösserte die Amplitude um das dreifache. S. Kurve N° 29.

Das Herz wurde nachher mit einer Lösung **1 : 50 T** durchströmt und es trat sofort eine geringe Beschleunigung der P (114—140) und eine Verstärkung der Amplitude, welche allmählich sich verkürzend schliesslich nach 1 Minute 0 wurde. Die normale Flüssigkeit stellte die Tätigkeit nur des rechten Ventrikels her und auch dies nur in sehr geringem Grade.

Versuch 4.

Die Lösung **1 : 100 T** während 5 Minuten angewandt bewirkte eine geringe Verringerung der P (116—108).

Ein Durchströmen desselben Herzens mit einer Lösung **1 : 50 T** ergab zuerst eine Verstärkung der Herzkontraktionen, nach 3 Minuten eine starke Verlangsamung der P (110—58) und dann Arrhythmie. Das durch die Kanüle eingeführte Atropin erwirkte keine Beschleunigung der P. Die normale Flüssigkeit stellte eine regelmässige, aber schwache Herztätigkeit her. (P 114 in der Minute.)

Versuch 5.

Bei einem abgeschwächten Herzen eines alten Katers äusserte sich die Wirkung einer Lösung:

a) **1 : 66 T** während 3 Minuten angewandt nur in einer Verlangsamung der P von 100 auf 66 auf Kosten der Verlängerung der Pausen ohne Veränderung der Amplitude; die normale Flüssigkeit bewirkte eine Beschleunigung der P bis 118;

b) bei einem abermaligen Durchströmen mit einer Lösung **1 : 25 T** hat sich eine geringe Vergrösserung der Amplitude, eine Verlangsamung der P eingestellt sowie eine Arrhythmie (in Form von ausgebliebenen Kontraktionen), die nach dem Durchleiten der normalen Flüssigkeit nicht verschwand (s. Kurve N° 31);

c) eine Lösung **1 : 10 T** in einer Arrhythmie und Abschwächung der Herztätigkeit.

Versuch 6.

Ein unregelmässig pulsierendes Kaninchenherz zeigte bei Einwirkung einer Lösung

a) **1 : 25 T** eine zuerst kräftigere und unregelmässige Kontraktion, nachher eine schwächere;

b) nach dem direkten Hinzufügen einer **1 : 5 T** verdünnten Lösung eine starke Verlangsamung der P und einen völligen Stillstand.

Weil das Chlorbaryum den Herzmitteln zugezählt wird, suchte ich durch meine Versuche seine direkte Wirkung namentlich auf das schwache Herz klarzulegen.

Es hat sich ergeben, dass Lösungen von Chlorbaryum von mittlerer Konzentration eine charakteristische Wirkung ausüben können : zuerst *eine Verlangsamung der P und eine Verstärkung der Herzkontraktionen, dann eine Wiederherstellung der P und eine Abschwächung der Konzentration und schliesslich eine Arrhythmie* (Versuche 2, 3 und 5). Ausserden kann das Chlorbaryum den Rhythmus *regulieren.*

Stärkere Konzentrationen rufen *eine Verlangsamung der P und einen Stillstand des ausgeschnittenen Herzens hervor* (Versuch 6 *b*).

Die Verlangsamung der Pulsation hängt von der direkten Wirkung des Chlorbaryums auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens ab (Versuch 4). Im Allgemeinen braucht man der Verstärkung der Herzaktion nach Chlorbaryum keine grosse Aufmerksamkeit zu schenken. Indem wir die ganze Reihe der oben geschilderten Versuche noch einmal übersehen, können wir konstatieren, dass die physiologische Wirkung jedes der untersuchten Präparate der Digitalingruppe seine besonderen Eigenschaften besitzt. Nach meinen Versuchen haben die besten Wirkungen auf das ausgeschnittene Herz folgende Präparate ausgeübt : Inf. fol. Digitalis, Strophanthinum purissimum, Adonidin und Coronillin. Dabei unterscheiden sich die ersten zwei Substanzen von den letzteren. Inf. fol. Digitalis und Strophanthinum puriss. wirken auf das ausgeschnittene Herz annähernd gleich und zwar auf den intrakardialen Hemmungsapparat, wie auch auf den motorischen. Die für die Digitalingruppe charakteristischen Stadien der veränderten Herztätigkeit treten nach diesen Präparaten ziemlich deutlich hervor und zwar : zuerst die erste Verlangsamung der P und eine Verstärkung der Herzkontraktionen, dann eine Beschleunigung der P und schliesslich Arrhythmie, eine zweite Verlangsamung der P und endlich Stillstand des Herzens in Systole. Diese beiden Präparate verengern die Kranzgefässe des ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter und rufen im Allgemeinen annähernd dieselben Veränderungen der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens der Kalt- und Warmblüter hervor. Das

ausgeschnittene Herz eines Frosches reagiert auf Strophanthinum puriss. beinahe so wie das Herz der Warmblüter; auf Inf. fol. Digitalis dagegen reagiert es ein wenig anders : es fehlt nämlich das zweite Stadium — die Herstellung der alten Frequenz der P — und nach dem ersten Stadium folgt gewöhnlich das dritte unmittelbar.

Im Gegensatz zu den eben geschilderten zwei Präparaten erregen Adonidin und Coronillin den intrakardialen Hemmungsapparat sehr schwach und unbeständig und die Veränderungen der Herztätigkeit treten nicht charakteristisch in Form von deutlichen Stadien hervor. Was aber in der Wirkung dieser Präparate die Aufmerksamkeit auf sich lenkt, ist die Verstärkung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens und eine, obgleich unbeständige Erweiterung der Kranzgefässe. Das ausgeschnittene Froschherz reagiert auf diese beiden Präparate dem Herzen der Warmblüter ungefähr analog.

XII. — PYRAMIDON (Höchst).

Das Herz der Warmblüter.

Versuch 1.

Als Versuchsobject diente ein Herz eines schwer tuberkulösen Kaninchens, welches nach dem Hineinbringen in den Apparat schwach, schnell und unregelmässig pulsierte (Pausen nach der Systole, nicht nach der Diastole). Nach dem Durchströmen **1 Teiles** Pyramidon auf **4 M. Teile** Nährflüssigkeit vergrösserte sich zuerst die Amplitude und nachher verschwand auch die Arrhythmie, sodass nach 5 Minuten P 160 (statt 190) betrug, das ferner die Amplitude 4 mm. (statt 2 mm.) ausmachte, und dass ein regelmässiger Rhythmus eingetreten war. Nach dem Durchströmen mit der normalen pyramidonfreien Flüssigkeit wurde die Tätigkeit des Herzens wieder mangelhaft, indem die Arrhythmie und die Abschwächung der Kontraktionen sich wieder einstellten. Siehe Kurve N° 33.

Pyramidon in Konzentrationen **1 : 2** $^{7}/_{10}$ **M.** und **1 : 1** $^{8}/_{10}$ **M.** (Vers. 2 und 3) hat auch eine nach Digitalein eingetretene Arrhythmie eines Katzenherzens reguliert.

Versuch 4.

Eine Lösung **1 : 1** $^{1}/_{3}$ **M.** rief bei einem völlig frischen Kaninchenherzen eine Vergrösserung der Amplitude und des Q (30—33 c.c.), eine Verlangsamung der P von 156 auf 140. Der Versuch dauerte 6 Minuten.

Versuch 5.

Eine Lösung **1 : 8/10 M.** durchströmte während 8 Minuten ein abgeschwächtes Herz eines Katers. P und die Amplitude sind fast gleich, Flüssigkeit wird doppelt so viel entleert (14—27 c.c.).

Versuch 7.

Die Wirkung einer Lösung **1 : 4/10 M.**, die während 3 Minuten ein sehr ermüdetes Herz eines Katers durchströmte, äusserte sich in einer Vergrösserung der Amplitude der Herzkontraktionen (statt 2 1/2—3 1/2 mm.); Q stieg auch von 14 auf 22 c.c. Nach dem Durchströmen mit normaler Nährflüssigkeit verringerten sich die Amplitude und das Q wieder. S. Kurve No 36.

Versuch 9.

Die Lösung **1 : 1/10 M.** durchströmte ein Kaninchenherz. Die Amplitude wurde grösser (7—9 mm.), P und A blieben gleich gross. Der Versuch dauerte 3 Minuten.

Versuch 10 und 11.

Pyramidon in Verdünnung **1 : 30 T** während 4 Minuten und **1 : 10 T** während 7 Min. übte fast gar keinen Einfluss auf ein schwaches Kaninchenherz aus; im zweiten Falle wurde eine sehr geringe Vergrösserung der Amplitude bemerkbar; weder Arrhythmie, noch Abschwächung der Herztätigkeit traten ein, trotz der konzentrierten Lösungen des Pyramidons.

Nach den angeführten Versuchen sind die Haupterscheinungen, die unter dem Einfluss des Pyramidons am ausgeschnittenen Herzen auftreten, folgende : *die Vergrösserung der Amplitude, die Regulierung des Rhythmus und die Verstärkung des Flüssigkeitsstromes in den Kranzgefässen.* Sind nun diese Erscheinungen von einander abhängig? Ich möchte es nicht glauben, und zwar schon deshalb nicht, weil sie nicht immer zusammenfallen (Versuche 5 und 9). Die Besserung der Amplitude nach kleinen Dosen des Pyramidons durch seine lokale Wirkung zu erklären, ist nicht möglich; denn stärkere Konzentrationen müssten dann die Herztätigkeit lähmen oder wenigstens dieselbe sehr schwächen und in Wirklichkeit sind sie nicht nur unschädlich, sondern direkt nützlich (Versuch 9, 10 und 11).

Wie dem auch sein mag, die günstige Wirkung des Pyramidons auf das ausgeschnittene Herz ist unzweifelhaft und stimmt zu den Erfahrungen Prof. Kobert's an sehr zahlreichen Schwertuberkulösen : Pyramidon *vereint in sich eine direkte Unschädlichkeit für das Herz mit der Wirkung, seine Tätigkeit günstig zu gestalten.* Dieser Umstand hat schon längst eine praktische Bedeutung gewonnen in allen den Fällen, wo ein Antipyretikum gewählt werden muss für einen Kranken mit abgeschwächter Herztätigkeit, was in der ärztlichen Praxis ja leider sehr oft vorkommt.

XIII. — SPERMINUM HYDROCHL. (Poehl 2 %) pro inject. [sterilisatum][1].

Das Herz der Warmblüter.

Versuch 1.

Zum Versuche diente ein sehr abgeschwächtes Herz eines Kaninchens (Männchen). Der linke Ventrikel pulsiert fast nicht, sondern nur der rechte und die Vorhöfe : P = 104 in der Minute, Q = 6 c.c.; die Kurve ist eine fast gerade Linie[2]. S. Kurve N° 38.

Bald nach dem Durchströmen mit einer Mischung aus **1 Teile** des salzsauren Spermins und **10 T** der LOCKE'schen Flüssigkeit nahm die aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit auffallend zu, und zwar wurde sie 16 c.c. statt 6 c.c, auch die Amplitude vergrösserte sich sehr bis zur 3 mm. statt 1/3 mm., die beiden Ventrikel fingen an sich genügend zu kontrahiren, die Pulsfrequenz änderte sich nicht. S. Kurve N° 39*a*. Nach 8 Minuten wurde das Quantum geringer und innerhalb 7 Minuten sank bis 12 c.c., dann stellte sich aus mir unbekanntem Grunde Arrhythmie ein. S. Kurve N° 39*b*. Die Einführung von 7 mgr. Spermin durch die Kanüle beseitigte diese Arrhythmie (folglich wurde sie durch Spermin nicht hervorgerufen), vergrösserte aber die Amplitude nicht, wenn auch das Q etwas zunahm (14 c.c.); die Reservekraft des ausgeschnittenen Herzens war wohl schon erschöpft worden. Nach dem Durchströmen mit der normalen Flüssigkeit verringerte sich bald das Q und innerhalb 10 Minuten betrug es nur 4 c.c.; der linke Ventrikel hörte fast auf sich zu kontrahiren, der rechte pulsiert wie früher gut. (S. Kurve N° 40.)

Das nachträgliche Durchströmen durch dasselbe Herz der **1 : 10 T** verdünnten Sperminlösung vergrösserte das Q um das doppelte bis zu 8 c.c., die Energie der Kontraktionen wurde nur unwesentlich verstärkt. Das Hinzufügen von 7 mgr. Spermin durch die Kanüle blieb erfolglos. Das Herz war schon zu erschöpft.

Versuch 2.

Auf das Herz eines chronisch mit Naphtalin vergifteten nachher getöteten Kaninchenbockes wurde mit einer **1 : 10 T** verdünnten Lösung eingewirkt; es stellte sich eine allmähliche Zunahme der Amplitude und des Quantums (16—24 c.c.) ein, die von der normalen Nährflüssigkeit wieder geringer wurden.

Versuch 3.

Um die Frage über die Dauer der Haltbarkeit im Bezug auf die physiologische Wirkung des Präparates zu entscheiden, benutzte ich eine vor 6—7 Jahren angefertigte

(1) Ich möchte hier bemerken, dass jede Ampulle etwa 1 ½ c.c. einer 2 % salzaueren Sperminlösung enthält (in physiologischer NaCl-Lösung). Bei allen Versuchen wird die Berechnung auf das reine salzsaure Spermin gemacht; es bedeutet demnach 1 : 10 T eine Lösung eines Teiles des reinen salzsauren Spermins in 10 Teilen der Nährflüssigkeit.

(2) Der Registrierapparat registrierte hauptsächlich die Zahl der Kontraktionen des in diesem Falle fast gar nicht pulsierenden linken Ventrikels; deshalb war die Amplitude nicht grösser als 1/3 mm., trotz der befriedigender Pulsation des rechten Ventrikels.



und seit dem bei Zimmertemperatur aufgehobene Sperminlösung. Es stand nur 1 Ampulle zur Verfügung.

Die Konzentration **1 : 10 T** von diesem Spermin wurde auf ein Herz eines sterbenden alten Kaninchenbocks angewandt und dabei wurde eine kaum wahrnehmbare Verlängerung der Amplitude und eine Verlangsamung der Systole (d. h. eine Verlängerung der Zeit der Systole) konstatiert.

Es geht daraus hervor, dass eine vor 6—7 Jahren bereitete Sperminlösung jedenfalls für das ausgeschnittene Herz unschädlich ist.

Versuch 4.

Das Herz eines sehr jungen Kaninchens (Weibchen) pulsiert schwach und unregelmässig: die Nachwirkung einer Digitaleinlösung. Die angewandte Sperminlösung **1 : 10 T**. Nur in der ersten Minute verbesserte sich die Herztätigkeit: die Wiederherstellung der P bis 116 statt 102, der Rhythmus hat sich reguliert, die Amplitude und das Quantum nahmen etwas zu (statt 7—10 c.c.); aber dann verschwand wieder alles, d. h. die Arrhythmie und die Abschwächung der Herzkontraktionen sowie die Abnahme des Q stellten sich wieder ein. Der Versuch dauerte 8 Minuten. Die normale Nährflüssigkeit besserte dagegen bedeutend die Herztätigkeit.

Um darüber ins Klare zu kommen ob die schlechte Herztätigkeit während des Durchströmens mit Spermin als Folge seines schädlichen Einflusses anzusehen sei, oder ob die Nachwirkung des Digitaleins dabei mitwirkte, durchströmte ich das Herz mit einer konzentrierteren Sperminlösung (**1 : 3300**) (Vers. 18). Die Amplitude wurde bald geringer, es trat eine starke Arrhythmie ein (s. Kurve N° 57) und eine auffallende Verlangsamung der Herzpulsation (in 4 Minuten sank sie von 112 auf 64). Nach der normalen Nährflüssigkeit verschwand die Arrhythmie vollständig, die Verlangsamung der P trat aber noch deutlicher hervor (52 in der Minute).

Es geht daraus hervor, dass in diesem Falle die Ursache der Verschlechterung der Herztätigkeit zweifellos das Spermin war; je grösser die Dosis, desto deutlicher tritt die Störung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens zu Tage.

Die anderen Versuche aber zeigten eine durchaus günstige Wirkung des Spermins auf die Herztätigkeit bei denselben technischen Bedingungen. Wie ist dieser Wiederspruch zu erklären? Weil alle Bedingungen bei den Versuchen dieselben waren (die Technik, die Tiere u. a.), so bleibt nur übrig den Unterschied der Geschlechter mit in Betracht zu ziehen. Die Verbesserung der Herztätigkeit wird beobachtet beim Herzen des Männchens, die Verschlimmerung bei dem des Weibchens. Dass es wahrscheinlich kein Zufall ist — dafür sprechen meine anderen Versuche,

Versuch 5.

Durch ein abgeschwächtes Herz eines Kaninchens (Männchen) wurde eine 1 : 6600 verdünnte Sperminlösung durchgeleitet. Bald trat eine sehr auffallende Vergrösserung der Amplitude und des Quantums ein : binnen 5 Minuten vergrösserte sich die Amplitude um 3 1/2 Mal (2—7 mm.), das Quantum der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit vergrösserte sich noch mehr als um 3 1/2 Mal (12—44 c.c.); die Pulsation nahm zuerst ab von 108 auf 96, nachher aber erreichte sie 108 wieder. Nach dem Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit ändert sich mit einem Schlag das Bild ungünstig : Q wurde 13 1/2 c.c., die Amplitude 3 mm. und so dauerte es 12 Minuten; alsdann unterbrach ich den Versuch. Es ist interessant, dass die für Spermin charakteristischen günstigen Erscheinungen eine geraume Zeit nach der Wegnahme dieses Giftes noch andauerten. Diese Erscheinungen waren in der Nachperiode aber weniger ausgesprochen.

Folglich übt das Spermin auf das ausgeschnittene Herz nicht nur eine günstige Wirkung aus, sondern auch eine günstige Nachwirkung und das ist eine wichtige Eigenschaft. Ob diese Nachwirkung nun von den Resten derselben Substanz in dem Gewebe des Herzens abhängt, oder von Veränderungen im motorischen Apparat des Herzens, oder ob sie einfach das Resultat der verbesserten Speisung des ausgeschnittenen Herzens ist, ist sehr schwer mit Bestimmtheit zu beantworten. Jedenfalls besitzt die Tatsache des Vorhandenseins dieser Nachwirkung eine therapeutische Bedeutung.

Versuch 6.

Das Herz eines Kaninchens (Männchen), welches infolge der Vergiftung mit Digitoxin langsam (76), sehr schwach und unregelmässig pulsierte (Q = 5 $^1/_2$ c.c.), wurde mit einer Sperminlösung 1 : 6600 durchströmt. Die Arrhythmie schwand; die Amplitude verstärkte sich; das Quantum stieg bis 10 c.c.; die P stieg bis 144 d. h. bis die Norm erreicht war. Nach der normalen Zirkulation verschwand alles : P = 60, die Herztätigkeit hört auf jedoch ohne Arrhythmie.

Folglich kann Spermin die Arrhythmie und andere Abnormitäten (Bradykardie), die nach Vergiftung des ausgeschnittenen Herzens mit einem Herzgift (Digitoxin) auftreten, vollständig beseitigen. Uebrigens dient dieser Versuch als Beweis für die günstige Wirkung des Spermins auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens, weil derselbe vorzugsweise hier von der Wirkung betroffen wurde.

Versuch 7.

Ein analoges Resultat wurde von mir erzielt bei einem Herzen eines jungen Katers, welches infolge der Veronaleinwirkung (Nachwirkung) sehr unregelmässig und schwach pulsierte. Bei Einwirkung einer Sperminlösung 1 : 6600 trat sofort eine geringe Vergrösserung der Amplitude und eine deutliche Q-Vergrösserung ein, (20—35 c.c.) indem die Arrhythmie schwand. P wurde zuerst statt 104—92 nachher aber wieder 104. Der

Versuch dauerte 5 Minuten. Nach der normalen Zirkulation traten die vorigen Erscheinungen wieder ein (Arrhythmie, Abschwächung der Kontraktionen und eine Verminderung des Q); folglich muss das Verschwinden der letzteren dem Einflusse des Spermins zugeschrieben werden.

Versuch 8.

Spermin in einer Konzentration **1 : 6600** beseitigte eine starke Arrhythmie bei einem Kaninchenherzen (ein krankes Männchen), die das Infusum fol. Digitalis zu bessern nicht im Stande war (s. Kurve No 42); ausserdem vergrösserte Spermin die Amplitude, obgleich Q fast das gleiche war. Der Versuch dauerte 9 Minuten. Die normale Zirkulation bewirkte wieder eine starke Arrhythmie (s. Kurve No 43).

Das abermalige Durchströmen mit Spermin (**1 : 6600**) beseitigte wieder die Arrhythmie; die dabei aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit verringerte sich sogar (8 1/2—7 c.c.). Der Versuch dauerte 4 Minuten. Um den Einfluss des Blutes festzustellen, habe ich nachher noch 8 % desselben zu derselben Sperminlösung (1 : 6600) hinzugefügt — und das Herz fing an bald sich etwas besser und alsdann sogar ganz regelmässig zu kontrahieren. Leider konnte dieser Versuch nicht weiter fortgesetzt werden, weil die Nährflüssigkeit in den Kranzgefässen zu fliessen aufhörte, wohl infolge Bildung von Blutgerinnseln in den Gefässen. Das Herz stellte allmählich seine Tätigkeit ein. Dank aber der reinen LOCKE'schen Flüssigkeit und leichter Massage des Herzens entleerten sich seine Kranzgefässe allmählich von Blut, sie wurden blasser und dementsprechend fing das Herz allmählich sich besser und besser zu kontrahieren an.

Dieser Versuch zeigt, dass ein ausgeschnittenes Herz auch nach der Bildung von Blutgerinnsel in seinen Kranzgefässen, noch arbeitsfähig ist, wofern nur diese Gerinnsel mittelst einer blutlosen alkalischen Flüssigkeit entfernt werden.

Es war der erste Versuch, bei welchem ich eine Verengung der Kranzgefässe während des Durchfliessens von Spermin beobachtet habe. Ich konnte auch dabei die günstige Wirkung des Spermins auf die Herztätigkeit sehen. Es ist danach wahrscheinlich, dass die Verbesserung der Herztätigkeit nach Spermin nicht nur allein von der Erweiterung der Kranzgefässe, sondern auch vom Spermin selbst, d. h. von seiner specifischen Eigenschaft den motorischen Apparat des Herzens zu tonisieren, abhängt. Der Zusatz von Blut schwächt nicht nur den Einfluss des Spermins auf das Herz nicht ab, sondern verstärkt ihn sogar. Die bis jetzt geschilderten Versuche zeigen, dass Spermin die Arrhythmie beseitigen kann und überhaupt die abnorme Tätigkeit des Herzens, die durch verschiedene Ursachen hervorgerufen ist, zu bessern im stande ist.

Versuch 9.

Das Herz eines Kaninchens von unbeachtetem Geschlecht, welches an chronischer Naphtalinvergiftung zu Grunde gegangen ist, hat 2 1/2 Stunden auf Eis gelegen.

Nachdem dieses ausgeschnittene Herz mit starker Chlorbaryumlösung vergiftet worden war und das Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit seine Tätigkeit nicht gebessert hatte, liess ich durch dasselbe eine Sperminlösung **1 : 6600** absichtlich unter einem grösseren Drucke (vergrössert auf 15 mm. Hg) durchfliessen. P änderte sich dabei nicht; Q wurde bald grösser (statt 15—21 c.c.); die Kontraktionen haben sich nicht gebessert und nach einer Minute trat ein zeitweiliger Stillstand ein, der nach einer halben Minute in eine langsame und schwache Pulsation überging (52—78). Nach der normalen Zirkulation (1) stellte sich die Pulsation bis zur Norm wieder her, und zwar 148 in der Minute. Das nachherige Durchströmen einer konzentrierteren Lösung **1 : 2500** hat nicht genützt; die Lähmung des Herzens trat aber nicht ein (Vers. 19).

An diesem Versuche ist von Interesse die starke Verschlechterung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens, trotz des vermehrten Quantums der in seinen Kranzgefässen fliessenden Flüssigkeit. Vielleicht war dies ein Weibchenherz, welches wohl auf die vasodilatatorische Wirkung des Spermins, aber nicht auf die spezifische, den motorischen Apparat tonisierende, reagierte.

Versuch 10.

Eine Lösung **1 : 5000** durchströmte das Herz eines alten Katers. Es zeigte sich dabei eine Vergrösserung der Amplitude um das Dreifache (2 1/2—7 1/2 mm.), d. h. das ermüdete Herz kontrahierte sich infolge der Spermineinwirkung stärker als das frische bald nach dem Hineinbringen in den Durchströmungsapparat; das Q vergrösserte sich (17—33 c.c.); die Pulsation verlangsamte sich zuerst von 122 bis 100, nachher aber erreichte sie 116 in der Minute (s. Kurve No 48). Nach dem Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit sank Q sehr und ging bis 13 c.c. herunter; die Amplitude nahm allmählich ab bis zur Grösse, die sie vor dem Versuche hatte. (S. Kurve No 49.) Die tonisierende Wirkung des Spermins trat in diesem Versuche sehr deutlich zu Tage.

Nicht weniger deutlich ist die tonisierende und regulierende Wirkung des Spermins beim ausgeschnittenen Herzen eines alten fetten Katers hervorgetreten. Die Arrhythmie in diesem Falle war die Folge der Nachwirkung des Veronals.

Versuch 11 (S. Kurve No 50).

Nach einer Lösung von Spermin **1 : 5000** verschwand alsbald die Arrhythmie, die Amplitude ist 3 Mal länger geworden, das Q 2 Mal grösser (20—40 c c.), P langsamer (160—124). (S. Kurve No 51.) Nach der normalen Zirkulation trat wieder eine starke Arrhythmie, eine kleine Amplitude, eine Verringerung des Q bis 27 c.c. und eine Beschleunigung der P bis 180 (siehe Kurve No 52) ein.

(1) Als normale Zirkulation bezeichne ich ein Durchströmen der normalen Nährflüssigkeit ohne Zusatz von irgend einem fremden Körper durch die Kranzgefässe des ausgeschnittenen Herzens.

Versuch 12.

Nach dem Durchströmen eines Kaninchenherzens (Geschlecht nicht vorgemerkt) mit einer Lösung 1 : 5000 trat eine Vergrösserung der Amplitude der Herzkontraktionen und des Quantums ein.

Aus den eben geschilderten Versuchen geht hervor, dass Spermin in einer Konzentration 1 : 10 T.—1,5 T. zweifellos das ausgeschnittene Herz zu tonisieren und zu regulieren vermag. Fast dieselbe Wirkung auf das ausgeschnittene Herz übt Spermin auch in viel stärkeren Konzentrationen [1 : 3300(1)] aus, was auch aus den nachfolgenden Versuchen ersichtlich ist.

Versuch 13.

Eine Sperminlösung 1 : 3300 durchströmte ein vollständig gesundes Kaninchenherz (Männchen), welches bis dahin sehr schwach unregelmässig und oft (P = 172) pulsiert (siehe Kurve N° 53). Es trat rasch Regulierung des Rhythmus und eine starke Zunahme der Amplitude sowie auch des Q auf; P ist fast bis zur Norm zurückgekehrt (s. Kurve N° 54). Nachdem aber pulsierte das Herz auch noch gut beim Durchströmen mit der reinen Normalflüssigkeit : die Amplitude nahm sogar noch etwas zu (günstige Nachwirkung). Siehe Kurve N° 55.

Versuch 14.

Eine Lösung 1 : 3300 durchströmte ein sehr abgeschwächtes Kaninchenherz (Männchen) mit demselben Erfolg : die Rhythmusregulierung und eine Verstärkung der Kontraktionen.

Versuch 15.

Ein Kaninchenherz (Geschlecht nicht vorgemerkt), welches nach Veronaleinwirkung stehen blieb, fing nach einer Sperminlösung 1 : 3300 an wieder zu pulsieren.

Versuch 16.

Eine Sperminlösung 1 : 3300 konnte nicht die Tätigkeit eines Kaninchenherzens (Männchens) wieder herstellen, welches durch Chinin zum Stillstand gebracht ist. Es hat wohl eine starke Veränderung des Herzmuskels stattgefunden.

Versuch 17.

Die Wirkung einer Lösung 1 : 3300 auf ein Kaninchenherz (Weibchen) äusserte sich in einer geringen Verlangsamung der P (180—156), bei gleichbleibendem Q, in einer allmählichen Abschwächung der Kontraktionen; nach der normalen Nährflüssigkeit etwas besser.

Versuch 20.

Zum Versuch diente das Herz eines gefallenen Kaninchens, nachdem es durch Digitoxin zum Stillstand gebracht worden war; nach dem wiederholten Einführen von 0,02 Spermin durch die Kanüle traten vereinzelte Kontraktionen auf; es ist aber nicht gelungen eine rhythmische Tätigkeit hervorzurufen. Ebenso resultatlos war das Durchströmen dieses Herzens mit einer Sperminlösung 1 : 1200.

---

(1) D. h. eine Mischung von 1 $^1/_2$ c.c. oder 1 Ampulle mit 100 c.c. der normalen Nährflüssigkeit.

Als Ergebnisse aus den Versuchen mit Spermin möchte ich die folgenden hinstellen, wobei ich ausdrücklich hervorhebe, dass ich mit der grössten Skepsis an diese Versuche herangetreten bin.

1) Möglich ist es, dass Spermin *günstig* auf das ausgeschnittene Herz nur der *Männchen* wirkt, und zwar auf das der männlichen Kaninchen und der Kater annäherend in gleichem Maasse.

2) Spermin *erweitert zweifellos die Kranzgefässe* und zwar so stark, wie keine der von mir untersuchten Substanzen es tut.

3 Spermin ruft ferner eine solche *auffallende Verstärkung der Tätigkeit* des ausgeschnittenen frischen wie abgeschwächten Herzens hervor, wie sie nach den anderen Substanzen nur selten zu beobachten ist.

4) Spermin beseitigt ähnlich wie manchmal Kampfer (GOTTLIEB) die Arrhythmie der Herztätigkeit verschiedener Herkunft; es *reguliert* den abnormen Rhythmus.

5) Auf die ausgeschnittenen Herzen der Männchen wirkt Spermin sogar in sehr starken Konzentrationen unschädlich, für *die der Weibchen* sind schon schwache Lösungen *schädlich* (wenn es kein Zufall war).

6) An den ausgeschnittenen Herzen der Weibchen werden direkt der charakteristischen Wirkung des Spermins entgegen gesetzte Erscheinungen beobachtet : *Arrhythmie, Abschwächung der Kontraktionen und Fehlen der starken Erweiterung der Kranzgefässe des Herzens.*

7) Die günstige Wirkung des Spermins hängt wahrscheinlich von der *direkten Wirkung auf den motorischen Apparat des Herzens* ab, wenn auch die Erweiterung der Koronargefässe nicht ohne Bedeutung ist.

8) *Die ausserordentliche, immer tonisierende und stark gefässerweiternde Wirkung des Spermin bei sonstiger Unschädlichkeit kann vielleicht eine praktische Bedeutung bei Herzkrankheiten gewinnen.* Die weitere wissenschaftliche Bearbeitung dieser Frage ist sehr erwünscht, kann aber nur unter Zuhilfenahme von reichem klinischem Material ausgeführt werden.

XIV. — ESSENTIA SPERMINI [POEHL (1)].

Das Herz der Warmblüter.

Versuch 1.

Auf das Herz eines mit Arsenik vergifteten Kaninchens (Männchen) übte die Lösung **1 : 30 T** fast gar keinen Einfluss aus.

(1) Diese Essenz enthält nach Angabe der Fabrik 4 % der salzsaueren Sperminlösung unter Zusatz von Glyzerin und « verschiedenen aromatischen Substanzen ». In den unten angegebenen Konzentrationen der Essenz ist die Berechnung auf das reine salzsaure Spermin gemacht.

Versuch 2.

Das wiederholte Durchströmen einer **1 : 25 T** verdünnten Lösung durch ein völlig frisches Kaninchenherz blieb auch resultatlos.

Versuch 3.

Die Lösung **1 : 20 T** erwirkte bei einem schwach und unregelmässig pulsierenden Herzen eines alten Katers nur eine starke Vergrösserung des Q (17—61 c.c).

Versuch 4.

Das fette, schwach und unregelmässig pulsierende Herz eines Katers fing nach dem Durchströmen mit einer Lösung **1 : 20 T** an sichtlich regelmässiger und stärker zu arbeiten. Ebenfalls resultatlos waren auch meine übrigen 4 Versuche mit konzentrierteren Lösungen der Essentia Spermini; nur **1 : 600** rief einen Stillstand eines sehr abgeschwächten Kaninchenherzens hervor. (Versuch 8.)

Man kann das Resultat dieser Versuche nur dadurch erklären, dass die charakteristischen Eigenschaften des Spermin in der Essenz verloren gehen; vielleicht bewirken dies auf irgend eine Weise die Zutaten.

XV. — DIE HEILSERA.

Das Herz der Warmblüter.

a) ein völlig frisches *Serum antidiphthericum* BEHRING's (0,5 c.c. 400-fach = 200 I. E.).

Versuch 1.

Das Serum 1/32 c.c. d. h. 12 $^1/_2$ I. E. wurden in 100 c.c. der LOCKE'schen Nährflüssigkeit gelöst. Mit dieser Lösung wurde ein etwas ermüdetes Kaninchenherz durchströmt (1). Zuerst ist eine geringe Verlangsamung der P (118—110) und eine Verminderung des Quantums der ausfliessenden Flüssigkeit eingetreten (15—12 c.c.), nachher wieder der status quo; die Amplitude wurde nicht kürzer, eher nahm sie zu, trotz der 15 Minuten langen Wirkung des Serums, wie aus der Kurve No 59 ersichtlich ist.

Versuch 2.

Durch ein Katerherz wurde eine Mischung von 1/16 c.c. (25 I. E.) : 100 durchgelassen; dabei ist nur die Amplitude kürzer geworden, statt 6 mm.—4 $^1/_2$ mm. Nach dem Durchströmen binnen 10 Minuten mit der normalen Nährflüssigkeit hat sich die Amplitude noch auf 1 $^1/_2$ mm. verkürzt (vielleicht ist es die Nachwirkung gewesen).

Versuch 3.

Ein schwach pulsierendes schwach mit Naphtalin vergiftetes Kaninchenherz wurde mit einer Mischung 1/8 c.c. (50 I. E.) : 100 durchströmt. Eine geringe P Beschleunigung (148—166) und eine um die Hälfte verminderte Amplitude war die Folge.

(1) Der Bequemlichkeit halber rechne ich auf I. E. um.



Versuch 4.

Ein sehr abgeschwächtes Kaninchenherz wird mit einer Mischung 1/2 c.c. (200 I. E.) : 100 durchströmt. Bald ist eine beträchtliche Verlangsamung der P (120—96), nachher eine Wiederherstellung der P bis 112 und eine abermalige Verlangsamung der P bis 72 eingetreten; gleichzeitig wurde eine Abschwächung der Kontraktionen, nachher eine Arrhythmie und schliesslich eine starke Abschwächung beobachtet, die aber binnen 15 Minuten nicht mal zum Stillstand des Herzens führte. Q änderte sich fast nicht, nur wurde es unwesentlich kleiner, wohl infolge der Abschwächung der Herzkontraktionen.

Diese Versuche sind sehr wichtig für die Entscheidung *der Frage über die Schädlichkeit des antidiphtherischen Heilserums für das Herz.* Dass es schädlich wirken kann ergeben meine Versuche sicher und zwar tritt diese Schädigung bei solchen Dosen ein, wie sie in ärztlicher Praxis allerdings verordnet werden. Um das zu beweisen, möchte ich beispielsweise eine ungefähre Berechnung anführen. Wenn man das Diphtherieheilserum nicht subkutan den Kranken injizierte, sondern gleich intravenös, so würde sich entsprechend meinem zweiten Versuche eine geringe Abschwächung der Herzkontraktionen einstellen, wenn der Organismus 1250 I. E. etwa erhalten hätte d. h. 2 $^{1}/_{2}$ Dosen des BEHRING'schen Diphtherieheilserums (1 Heildosis = 500 I. E.). Weil aber das Serum meist subkutan eingeführt wird, so müsste dieses Quantum noch entsprechend vergrössert werden. Kurz, wenn grosse Dosen, wie sie in Praxi aber angewandt werden, dem Kranken injiziert werden, dürften sie eine geringe Abschwächung der Tätigkeit des Herzens hervorrufen, die als Folge der direkten Wirkung des BEHRING'schen Diphtherieheilserums angesehen werden könnte. Weil bei den an Diphtherie erkrankten Menschen des Herz von der Krankheit selbst geschwächt wird, habe ich absichtlich meine Versuche an abgeschwächten Herzen angestellt. Ich möchte aber weiter im Gegensatz zu einigen praktischen Aerzten behaupten, dass sogar *recht grosse Dosen des Diphtherieheilserums wohl kaum eine schnelle Lähmung des Herzens herbeiführen dürften infolge der direkten Wirkung des Serums;* von indirekter Wirkung des Serums sehe ich hier natürlich ab.

Ausserdem wollte ich auch die Bedeutung der Frische des Präparats mir klarmachen. Es ist mir nicht gelungen mir ein altes BEHRING'sches Serum zu verschaffen; ich musste daher ein *österreichisches Serum* verwenden (*Staatliches Institut, Wien*). Es befand sich in einem kleinen mit gutem Gummistöpsel versehenem Fläschchen, opaleszierte, war trübe, enthielt aber weder Flocken noch Bodensatz. Dieses von Professor KRETZ uns zur Verfügung gestellte, aus dem Handel gezogene Serum enthielt 500 I. E. in 1 c.c.; es wurde am 1 Mai 1898 zubereitet, d. h. es war 5 $^{1}/_{2}$ Jahr alt.

Der Versuch wurde im Oktober 1903 angestellt. Die ganze Zeit wurde das Serum bei Zimmertemperatur aufgehoben.

Versuch 5.

Es wurde der Versuch an einem Herzen eines jungen Kaninchens angestellt; die Pulsation war 138 in der Minute. S. Protokoll B, 5. Nach dem Durchströmen einer Mischung aus dem alten österreichischen Serum und der Nährflüssigkeit im Verhältnis 1/4 c.c. (d. h. 125 I. E.) zu 100 stellte sich bald eine allmähliche Abschwächung der Herzkontraktionen und eine Verlangsamung der Pulsation ein, welche nach 8 Minuten bis 110 herunterstieg Die normale Zirkulation begann jetzt; sie vermochte die Herztätigkeit allmählich anzuregen und nach 5 Minuten war P 132 und stärker als vorher.

Nach dem zweiten Durchströmen mit demselben Serum (1/2 c.c., oder 250 I. E. 100) ist während 7 Minuten eine Verlangsamung der P bis 92 und ein beträchtliche Abnahme der Amplitude eingetreten; die normale Nährflüssigkeit bewirkte eine Beschleunigung der P bis 144 in der Minute.

Das nochmalige Durchfliessen desselben Serums, 1 c.c : 100 (d. h. 500 I. E.), rief wieder eine Abschwächung der Kontraktionen und eine Verlangsamung der P bis 96 (nach 7 Min.) hervor. Um die Frage über die Ursache der P-Verlangsamung nach dem Serum zu entscheiden, führte ich durch die Kanüle in das Herz 3 milligr. salzsauren Atropins ein; die Folge war nicht nur keine Beschleunigung der P, sondern eine starke Verlangsamung derselben (bis 40); die normale Zirkulation dagegen rief eine Beschleunigung der P bis 128 hervor. Es ist merkwürdig, dass sogar eine solche konzentrierte Lösung wie 500 I. E. : 100 das Herz nicht zum Stillstand brachte; in solchem Grade ist das Serum unschädlich. Der Zusatz von Atropin zeigte sehr deutlich, dass die Verlangsamung der P in diesem Falle nicht von der Erregung der Vagusendigungen, sondern von der direkten Wirkung des Serums auf den motorischen Apparat des Herzens abhängt.

In allen angeführten Versuchen ging mit der Abschwächung der Herztätigkeit eine Verminderung des Quantums der aus den Koronarvenen ausfliessenden Flüssigkeit einher. Diese Verminderung war aber so minimal, dass man sie ohne grosses Bedenken durch die Abschwächung der Kontraktion des Herzmuskels erklären kann.

Ich habe folglich mittelst meiner Versuche keinen grossen Unterschied in der Wirkung zwischen frischem deutschen und altem österreichischen Diphtherieheilserum ermitteln können; der in den Versuchen beobachtete Unterschied ist wohl durch die verschieden grossen Dosen des Serums zu erklären.

Die hier beschriebenen Versuche sprechen für die relative Unschädlichkeit der therapeutischen Dosen des Diphtherieheilserums; es sind freilich weitere Versuche notwendig um die Frage endgültig zu entscheiden. Es ist z. B. sehr wichtig, die Wirkung der antiseptischen Zusätze zu den Heilsera zu ermitteln : es ist sehr möglich, dass die von mir beobachtete Verschlimmerung der Herztätigkeit nicht dem

BEHRING'schen Serum, sondern der ihr zugesetzten 0,5 °/₀ Karbolsäure zuzuschreiben ist. Bei der Behandlung der Kranken können diese Zusätze sich auch geltend machen; vielleicht kann man damit die manchmal nach der Einspritzung auftretenden Nebenerscheinungen erklären. *Das Diphtherieheilserum in therapeutischen Dosen ist an und für sich wahrscheinlich nicht von direktem Schaden für das Herz.*

b) Serum antistreptococcicum (Serum- und Impf-Institut Bern).

Versuch 6.

Ein ganz frisches Kaninchenherz wurde durchströmt mit einer Mischung von 1 c.c. des Serums und 49 c.c. der Nährflüssigkeit. Eine kleine P-Verlangsamung (120—108) und ein geringe Verstärkung der Kontraktionen ist eingetreten. Nach 6 Minuten wurde es wieder, ohne das inzwischen das Herz mit der Nährflüssigkeit gespeist wurde, mit 2 c.c. : 48 durchströmt, was aber keinen Einfluss ausübte. Nach 4 Minuten wiederum eine Mischung 3 c.c. : 47 auch ohne Erfolg. Nachher wurde es während 10 Minuten mit der normalen Flüssigkeit gespeist.

Nachher wurde eine Mischung aus 4 c.c. des Serums mit 46 c.c. der Nährflüssigkeit eingeführt und es erfolgte eine Verlangsamung der P bis 70 (14 Minuten) wobei die Amplitude unverändert blieb und die aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit geringer wurde. Die normale Nährflüssigkeit stellte die P wieder her; der Rhythmus wurde die ganze Zeit nicht gestört.

Nach diesem Versuche ist das *Antistreptokokkenserum in therapeutischen Dosen wahrscheinlich für das Herz unschädlich*, weil die stärksten Konzentrationen desselben bei direkter Wirkung auf das Herz, seine Tätigkeit nicht verschlechtert haben.

c) Serum antitetanicum (Serum- und Impf-Institut, Bern).

Versuch 7.

Die Wirkung der Mischung aus 1 c.c. des Serums mit 49 c.c. der Nährflüssigkeit auf ein Kaninchenherz äusserte sich in einer nach 4 Minuten auftretenden starken Verlangsamung der P von 116 auf 54 mit nachträglicher Arrhythmie; die normale Zirkulation stellte die Herztätigkeit wieder her.

Wieder wurde das Herz mit einer Mischung aus 3 c.c. Serum und 47 c.c. Nährflüssigkeit durchströmt. Nach 5 Minuten trat eine Verlangsamung der P von 108 auf 86 ein, nachher eine halbe Minute dauernder Stillstand und eine Wiederherstellung einer sehr langsamen Pulsation (26—30); die normale Nährflüssigkeit erwirkte eine P = 48—40.

Nochmals dasselbe Serum in einer Konzentration 6 c.c. : 44. Die Herztätigkeit änderte sich fast nicht (P = 34, Q etwas geringer).

Das Einführen von Atropin in die Kanüle hatte keine Beschleunigung der Pulsation zur Folge.



Offenbar wirkt das antitetanische Serum nur auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens und zwar wenig giftig, aber stärker, als die vorigen Sera.

d) Extractum antityphicum Jez (Institut Bactério-thérapique et vaccinal, Suisse, Bern).

Versuch 8.

Durch ein abgeschwächtes Kaninchenherz wurde eine Mischung aus 10 c.c. des Extrakts und 40 c.c. der Nährflüssigkeit hindurchgeleitet. Eine Abschwächung der Herzkontraktionen, eine Erweiterung der Vorhöfe und nach 4 Minuten ein Stillstand war die Folge (1); die normale Zirkulation stellte nur eine schwache und langsame nach Atropin nicht beschleunigte Pulsation ein.

Die sehr wenigen Versuche gestatten nicht ein definitives Urteil zu fällen; nur wäre erlaubt zu sagen, dass man mit *den drei letzten Heilsera etwas dreister sein könnte,* ohne dass dadurch das Herz gefährdet wird.

XVI. — YOHIMBINUM HYDROCHLORICUM.

A) *Das Froschherz.*

a) Yohimbinum hydrochloricum (Riedel).

Versuch 1.

Die **1 : 100 T.** verdünnte Lösung bewirkte anfänglich eine etwas stärkere Systole des Herzventrikels, weshalb ein Steigen der Quantität eintrat (statt 4—5 c.c.), darnach verlangsamten sich allmählich die P und fiel Q; es wurde Arrhythmie beobachtet; nach 3—7 Pulsschlägen entstand eine lange Pause; 9 Minuten nach Beginn des Versuchs war P = 20 (statt 38) und Q = 3,5 c.c. Nach Anwendung von Normalflüssigkeit wurden sowohl P als auch Q schon nach 3 Minuten wieder hergestellt.

b) Yohimbinum hydrochl. synthet. (Riedel).

Versuch 2.

Lösung von **1 : 500 T.** zeigt im Laufe von 9 Min. keine Veränderung; unmittelbar darauf wurde eine Lösung von **1 : 250 T.** durchgelassen und eine kleine Verstärkung der Systole bemerkt. Nach 10 Min. wurde nochmals eine Lösung von **1 : 250 T.** durchgelassen und ein Fallen von Q bemerkt. Zuletzt nach Anwendung einer Lösung von **1 : 20 T.** war nach 6 Min. P 20 (statt 42) und Q = 2,5 c.c. (statt 4,2) und die Herzvorhöfe erweitert. Normalflüssigkeit stellte die Tätigkeit des Herzens nicht wieder her (wohl infolge der allzulangen Dauer des Versuchs).

---

(1) Ich messe diesem Versuche keine endgiltige Bedeutung bei, weil das Extrakt nicht frisch war und Pilze enthielt, die die oben beobachteten Erscheinungen bedingen könnten.



Versuch 3.

Lösung **1 : 50 T.** Nach Verlauf von 7 Min. waren P = 20 (statt 45) und Q = 2,7 c.c. (statt 4,5 c.c.) und die Herzkontraktionen unregelmässig. Nach Anwendung von Atropin stellte sich eine noch grössere Verlangsamung, nicht aber eine Erholung der Herzkontraktionen ein. Eine ebensolche Verlangsamung der P und Sinken von Q wurde beobachtet bei Anwendung von Yohimbinum hydrochl. synth. in einer Lösung von **1 : 50 T.** auf ein Herz, welches wie in Versuch 1 durch Normal-Yohimbin geschwächt war.

c) Yohimbinum hydrochl. (SPIEGEL).

Versuch 4.

Eine Lösung von **1 : 50 T.** zeigte fast keine Wirkung (5 Min.) dagegen wurde bei einer Lösung von **1 : 25 T.** eine Verlangsamung der P von 28 auf 13 und Sinken von Q von 4 auf 2,5 c.c. und eine Unregelmässigkeit der Herzkontraktionen beobachtet. Nach Anwendung von Normalflüssigkeit erholte sich die Herztätigkeit schnell wieder.

Auf wiederholtes Durchströmen einer Yohimbin-Lösung von **1 : 50 T.** zeigte sich wieder eine Verlangsamung der P und Sinken von Q und eine Arrhythmie des Herzens.

Versuch 5.

Bei Anwendung einer Lösung von **1 : 100 T.** auf ein (durch Heroin) geschwächtes Herz trat eine Verlangsamung der P von 34 auf 26 und Sinken des Q von 8 auf 2,4 c.c. ein, dann eine Arrhythmie und Peristaltik der Herzventrikel; der Versuch währte 10 Min.

Versuch 6.

Eine Yohimbin-Lösung von **1 : 50 T.** wurde bei einem geschwächten Herzen angewandt, bei welchem P 43, Q = 5 c.c. war. Nach Verlangsamung der P und Sinken des Q trat nach 6 Minuten ein Erlöschen der Herztätigkeit ein.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass alle 3 Präparate des Yohimbin auf ein herausgeschnittenes Froschherz fast gleichartig wirken. Nur in einem Fall (Vers. 1), beobachtete ich anfänglich eine geringe (vielleicht zufällige) Verbesserung der Herztätigkeit, für gewöhnlich dagegen trat *eine Verschlechterung ein, welche sich im Sinken des Q und der Verlangsamung der P äusserte.* Letzteres hängt nicht von der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates beim ausgeschnittenen Froschherz, wie aus der Hinzufügung von Atropin zu sehen ist, ab, sondern *von der Lähmung des motorischen Apparates.*

B) *Das Herz der Warmblüter.*

a) Yohimbinum hydrochl. (RIEDEL).

Versuch 1.

Der Versuch wird an einem frisch ausgeschnittenen Herzen eines männlichen Kaninchens angestellt. Bei einer Lösung von **1 : 4 M.** tritt sogleich eine Verkleinerung der Amplitude um das 4 fache ein (8—2 mm.) siehe Kurve № 62, und Q fällt von 28 auf



17 c.c.; P dagegen bleibt unverändert; die schädliche Wirkung des Yohimbin äussert sich zum Teil auch noch nach Einstellen des Versuches (siehe Kurve N° 63). Aus diesem Versuch geht hervor, dass selbst eine minimale Konzentration von Yohimbin eine starke Abschwächung der Herztätigkeit beim ausgeschnittenen Herzen zur Folge hat.

Versuch 2.

Verwandt wurde zum Versuch das erkrankte Herz eines männlichen Kaninchens, welches noch prächtig pulsierte: P = 156, Q = 33 c.c. und die Amplitude 11 mm. (siehe Kurve N° 64).

Eine Yohimbin-Lösung von **1 : 3 M.** bewirkte sogleich eine Verkleinerung der Amplitude um 4 mm.; Q war nach 6 Min. 22 c.c., P dagegen — 144 (siehe Kurve N° 65). Bei Durchströmen des Herzens mit Normalflüssigkeit verlangsamten sich die P noch etwas (132) und die Amplitude wurde noch kleiner und blieb auch nach 10 Min. langem Durchströmen auf 5 mm. stehen; also eine lange anhaltende Wirkung (s. Kurve N° 66).

Versuch 3.

Zum Versuch diente das Herz eines jungen Kaninchens. Die Lösung von **1 : 1 6/10 M.** bewirkte eine Verkleinerung der Amplitude auf 1/3 und eine Verlangsamung der P (136—120).

Versuch 4.

Es wurde in diesem Versuch das Herz eines gefallenen Kaninchens verwandt, welches aber noch genügend pulsierte. Bei einer Lösung von **1 : 1 M.** hörte nach 2 Min. das Herz auf zu funktionieren; nach normaler Zirkulation erholte sich die Herztätigkeit wieder, war jedoch etwas schwächer, die P dagegen blieben wie früher unverändert d. i. 133 in der Min.

Hieraus sieht man, dass die schädliche Wirkung des Yohimbin an einem schwachen Herzen noch stärker zu Tage tritt.

Versuch 6.

Versuch am Herzen eines Kaninchens. Eine Lösung von **1 : 400 T.** ergab eine Verkleinerung der Amplitude um das 5 fache (5—1mm.), Q sank von 29—14 c.c. (Siehe Kurve N° 67.)

Versuche 5, 7 und 8.

Diese Versuche ergaben eine Verkleinerung der Amplitude, welche nach Gebrauch von stärkeren Yohimbin-Lösungen mit Nährflüssigkeit eintrat.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Wirkung des Yohimbinum hydrochl. (RIEDEL) hauptsächlich in einer *regelmässigen und sehr starken Abschwächung des motorischen Apparates am ausgeschnittenen Herzen besteht, begleitet von einer unbedeutenden Verlangsamung der Pulsation und Sinken der Quantität, wobei aber die Regelmässigkeit des Rhythmus erhalten bleibt.*



b) *Yohimbinum hydrochl. synthet.* (RIEDEL).

Versuch 9.

Diesen Versuch stellte ich am Herzen einer Katze an, welches ich mit einer Mischung von 2 Teilen LOCKE'scher Flüssigkeit und 1 Teil defibrinierten Blutes des Versuchstieres ernährte. In dieser Mischung löste ich, ehe ich sie durch das Herz strömen liess, Yohimbin auf, um die Frage zu entscheiden, ob nicht das Blut die schädliche Wirkung des Yohimbins auf das Herz aufhebt.

Bei Anwendung einer Yohimbin-Lösung von **1 : 100 T.** Blutmischung hörte der linke Herzventrikel sogleich zu funktionieren auf, P verlangsamte sich von 132 auf 116 und dann erfolgte plötzlich ein Stillstand der Herztätigkeit (4 Min. nach Beginn des Versuchs). Nach Anwendung von normaler Nährblutmischung erlangte das Herz sogleich fast seine volle Funktion wieder.

Ein nochmaliges Durchströmen einer gleich starken Yohimbin-Lösung ergab dieselben Resultate, nämlich : Stillstand der Herzfunktion nach 4 Min., jedoch schon nach einer Min. stellte sich die Pulsation selbständig wieder ein, wenn auch etwas schwächer und langsamer (82—72 in der Min.). Die Ernährung des Herzens mit Normal-Blutmischung im Lauf von 30 Min. konnte eine genügende Tätigkeit desselben nicht wieder herstellen.

Augenscheinlich hindert das Blut das Yohimbin nicht, seine charakteristische, die Herztätigkeit abschwächende Wirkung auf das isolierte Herz der Warmblüter auszuüben.

Das synthetisch erhaltene Yohimbin wirkt bedeutend weniger schädlich als das natürliche.

Um diese Frage zu entscheiden, liess ich eine Lösung von Yohimbinum hydrochloricum synth. (RIEDEL) von **1 : 4 M.** durch dasselbe Herz strömen, welches vorher bei Durchströmung einer Lösung Yohimbinum hydrochl. (RIEDEL) mit einer Verkleinerung der Amplitude um das 4 fache reagiert hatte. Das Resultat war eine Verlangsamung der P auf 84 statt 100 und ein Sinken von Q auf 15 c.c. (statt 16 c.c.), die Amplitude dagegen blieb unverändert dieselbe (Versuch 10).

c) *Yohimbinum hydrochl.* (SPIEGEL).

Dies Präparat zeigte auch keine besonders schädliche Wirkung. Eine Lösung von **1 : 3 1/2 M.** bewirkte keine Veränderung der Herztätigkeit an einem Herzen, welches vorher durch eine Lösung von Yohimb. hydrochl. (RIEDEL) **1 : 4 M.** um das 4 fache geschwächt war (Versuch 11).

Eine stärkere Konzentration von Yohimbin « SPIEGEL » (**1 : 1 M.** Versuch 12) verkleinerte die Amplitude des Herzens eines Kaninchens auf 2 mm (9—7 mm), während Q von 8 c.c. auf 6 c.c. sank. Nach normaler Zirkulation wurde die Amplitude wieder hergestellt. Eine Lösung von **1 : 1/2 M.** ergab fast keine Veränderung der Amplitude (Versuch 13).

Diese Versuche zeigen, dass die *Präparate b) und c) weniger schädlich wirken als a),* weshalb sie in der Praxis bevorzugt werden müssen (natürlich

in dem Fall, wenn sie überhaupt eine spezifische Wirkung auf die Sexualsphäre haben).

Mit der Anwendung von Yohimbin muss man überhaupt vorsichtig sein, worauf ich besonders aufmerksam mache, weil in letzter Zeit sich die Meinung verbreitet hat, als ob Yohimbin ein durchaus harmloses Mittel wäre. Wenn auch der Experimentator und der prakt. Arzt einander fern stehen, so soll doch der Praktiker die Warnungen und Bedenken des Theoretikers nicht unbeachtet lassen. Ich meine, es ist doch mehr als gewagt, von vornherein zu behaupten, dass das Yohimbin unschädlich sei. Natürlich bin ich weit davon entfernt zu behaupten, dass das Herz eines Impotenten, nach Zuführung einer Tablette von Yohimbin, auf dieses Präparat ebenso reagiert, als das ausgeschnittene Herz einer Katze im Durchströmungsapparat. Durchaus nicht,— aber ich behaupte entschieden, dass Yohimbin auf das Herz auch des Menschen bei länger dauernder Anwendung und gesteigerter Dose schädlich einwirken kann. Wie schädlich es wirkt, und worin sich diese Schädlichkeit beim Menschen ausdrückt, ist bis jetzt leider noch nicht festgestellt, obgleich es allein in Russland schon bei Tausenden von Menschen angewandt wurde. Richtiger wäre es, wie dies ja auch Prof. Kobert auf der Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte gefordert hat, neue Präparate und Mittel beim Menschen nicht eher anzuwenden, als bis sie durch berufene Theoretiker und Praktiker vorgeprüft und gründlich erforscht sind; dieses muss ich bei der Verordnung von Yohimbin besonders betonen, da dieses nicht als Arzneimittel betrachtet, sondern oft als Genussmittel angewandt wird Aus solcher Anwendung des Yohimbins entsteht eine zweite Gefahr, nämlich : solche Mittel werden oft gemissbraucht und noch dazu von alten Leuten, welche vorher schon durch den Missbrauch verschiedener anderer Genussmittel eine Schwächung, ja sogar oft eine tiefgreifende Veränderung des Herzmuskels davon getragen haben. Ich berühre hier die Frage, ob Yohimbin bei Impotenz etwas nützt, nicht. Missbrauch damit wird auf jeden Fall getrieben und weiter getrieben werden. Wenn einem Kranken Yohimbin nicht hilft, so wird er, weil er an die starke Wirkung desselben glaubt, 2 mal, 3 mal, ja 10 mal so grosse Dosen einnehmen, als ihm vom Arzt verordnet war. Derjenige, bei welchem das Yohimbin aber schon beim ersten Gebrauch einen Erfolg aufzuweisen hat, der wird in seinem weiteren Leben sicherlich auch ein anderes Mal von der Anwendung desselben nicht abstehen.

Der Umstand, dass bisher noch keine Vergiftung durch Yohimbin beschrieben ist, ist wohl nur dadurch zu erklären, dass es bei innerlichem Gebrauch sehr langsam und allmählich und zu dem nur auf den Herzmuskel wirkt, eine Wirkung, die sich der Beobachtung leicht entzieht.



XVII. — VERONAL (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Bei einer Lösung von Veronal **1 : 2 1/2 T.** trat anfänglich plötzlich ein starkes Sinken der Quantität ein (Q fiel von 6 8 auf 4 c.c.), die dann allmählich auf o herunterging, die Pulsationen verlangsamten sich sehr unbedeutend (48—42). Eine 15 Minuten nachher durchströmende Normalflüssigkeit stellte die Herztätigkeit vollkommen wieder her (Q = 7,5 c.c.).

Ein wiederholtes Durchströmen einer Veronal-Lösung von **1 : 2 1/2 T.** ergab nur ein Sinken der Q fast auf o, aber noch einmal so schnell als im ersten Fall; Normalflüssigkeit stellte die Herztätigkeit nicht vollkommen her (Q = 4,6 c.c.), die Pulsation aber verstärkte sich etwas (52 und 48 statt 42).

Hieraus geht hervor, dass das Veronal nur *auf den motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Froschherzens *depressiv* wirkt.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Bei einer Lösung von Veronal von **1 : 1 1/5 M.** trat bei einem etwas geschwächten Herzen eines Kaninchens nur eine unbedeutende Verkleinerung der Amplitude der Herzkontraktionen (6—5 mm.) und der Q auf; später verkleinerte sich die Amplitude bis auf 3 mm., das heisst ums Doppelte.

Versuch 2.

Eine Lösung von **1 : 1 M.** ergab am Herzen eines Kaninchens anfänglich eine unbedeutende Verlangsamung der P (138—116, dann erholte sich P (auf 132); Q sank (von 26 auf 15 c.c.) und die Amplitude vergrösserte sich ganz unerwartet um etwas (wahrscheinlich infolge irgend welcher Nebenwirkung).

Versuch 3.

Der Versuch wurde mit einer Lösung von **1 : 800 T.** an dem Herzen einer jungen Katze angestellt, und ergab eine kleine Verlangsamung der Pulsation (124—100), welche hauptsächlich aus der Verlängerung der systolischen und diastolischen Zeitdauer resultierte, sodass die spitzen Enden der Kurve abgerundet erschienen (« ebene » Kurve); die Amplitude verkleinerte sich um das 3 fache (3—1 mm.) und Q sank etwas (27—21 c.c.) siehe Kurve N° 71. In der Folge ergab sich längere Zeit hindurch eine unregelmässige und schwache Herztätigkeit. (Siehe Kurve N° 72.)

Versuch 4

wurde angestellt am frischen Herzen einer alten Katze mit einer Lösung von **1 : 400 T.** und ergab eine Verlangsamung der P von 148 auf 120 infolge Verlängerung der Pausen, eine geringe Verkleinerung der Amplitude (statt 6—5 mm.) und ein bedeutendes Herabsinken der Quantität (statt 38—20 c.c.). Obgleich ich nach 7 Min. Normalflüssigkeit durchströmen liess, so blieben doch alle oben angeführten Erscheinungen fortbestehen, progressierten sogar, was als Folge anzusehen ist.



Nach 10 Min. langer normaler Pulsation war P = 80, Q = 17 c.c. und die Amplitude = 3 mm., dabei eine geringe Arrhythmie (siehe Kurve N° 74); hierauf stellte sich eine stärkere Arrythmie mit schwachen und sehr frequenten (bis 160) Herzkontraktionen ein, ein Zustand, den ich im Lauf von 12 Min. beobachtete. (Siehe Kurve N° 75 und Protokoll B, 6.) Womit diese Veränderung der Herztätigkeit geendigt hätte, weiss ich nicht, da ich durch Spermin plötzlich alle Erscheinungen beseitigte.

Versuch 5.

Ich benutzte in diesem Versuch das durch verschiedene Gifte geschwächte Herz einer jungen Katze und eine Lösung von 1 Teil Veronal auf **400 T.** Teilen einer 10 %-Lösung des Blutes der betreffenden Katze mit RINGER'scher Flüssigkeit. Ich bemerkte hierauf eine allmähliche Verlangsamung der P von 126 auf 72, wobei nach Einführung von 3 milligr. Atropini sulf. durch die Kanüle, eine Verstärkung der Pulsation nicht eintrat; dann beobachtete ich eine sehr geringe Verkleinerung der Amplitude und eine kaum wahrnehmbare Arrhythmie. Folgen des Veronals fehlen in diesem Versuch, dagegen vergrösserte sich die Amplitude auf Normal-Blutmischung bei fortdauernder Verlangsamung der P.

Versuch 6.

Bei Anwendung einer Lösung von **1 : 100 T.** auf ein ermattetes Herz eines Kaninchens verkleinerte sich die Amplitude um ein geringes, dagegen trat eine Arrhythmie in Gruppen auf: nach 10 fast normalen beschleunigten Kontraktionen folgen 7 mehr langsame (hauptsächlich infolge Verlängerung der Pausen), dann hörten die beschleunigten Kontraktionen fast auf und blieben nur noch verlangsamte, nämlich 50 in der Min.; ihre Amplitude war wenig verkürzt.

Nach Einführung von 2—3 milligr. Curarini (BÖHM) durch die Kanüle trat sogleich eine Beschleunigung der P bis 180 auf und die Pausen verschwanden gänzlich; hierauf trat eine langwährende Arrhythmie und starke Verlangsamung der Pulsation ein (P der Ventrikel = 36, der Vorhöfe = 180) endlich stand das Herz still. Nach Normalpulsation stellten sich spärliche Kontraktionen mit langen Pausen ein.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Veronal zweifellos schädlich *auf den motorischen Apparat* eines ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter wirkt, weshalb *die Kontraktionen desselben schwächer und seltener werden,* mithin auch die aus dem Herzen strömende Flüssigkeit abnimmt. Besonders charakteristisch und wichtig ist, dass *die Nachwirkung schwerer ist, als die primäre Wirkung,* was sowohl von der nur langsam eintretenden Veränderung des Herzens abhängen kann, als auch von dem Umstand, dass das Veronal als schwerlöslicher Gegenstand aus den Geweben sich schwer ausscheidet. Die Folgen des Veronal äussern sich hauptsächlich in einer *lang anhaltenden Arrhythmie und einer starken Herabsetzung der Herztätigkeit.*

Die Beimischung von Blut zur Nährflüssigkeit schwächt die schädliche Wirkung des Veronal auf ein ausgeschnittenes Herz etwas ab und beseitigt scheinbar die ungünstigen Folgen desselben.



XVIII. — LECITHIN (RIEDEL)(1).

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Eine Lösung von 1 : 1 M. ergab nach 10 Min. bei einem frischen Herzen eines jungen Kaninchens eine sehr allmähliche Verlangsamung der P von 148 auf 128 und eine kaum merkliche Verkleinerung der Amplitude der Herzkontraktionen (8—7 mm.), welche sich auf Normalzirkulation sogleich wieder erholte; die Pulsation erholte sich dagegen nicht.

Versuch 2.

Ein etwas ermüdetes Herz einer Katze zeigte nach 4 Min. langem Einwirken einer Lösung von 1 : 1/2 M. eine Verlangsamung der P von 136 auf 120, wobei die Quantität und die Amplitude unverändert blieben; auf Normalflüssigkeit erholten sich die P nicht.

Versuch 3.

Eine auf ein ermattetes Herz einer Katze im Lauf von 5 Min. wirkende Lösung von 1 : 200 T. zeigte die ersten 3 Min. keine Veränderung, dann trat plötzlich eine Verlangsamung der P von 116 auf 76, eine Arrhythmie und eine starke Schwäche der Kontraktionen ein; auf normale Zirkulation verbesserte sich die Herztätigkeit qualitativ, jedoch stieg die Zahl der Kontraktionen nicht zur Norm, sondern blieb bei 88.

Versuch 4.

Eine Lösung von 1 : 100 T., 5 Min. lang wiess nur eine bedeutende Herabsetzung der Herzkontraktionen auf.

Versuch 5.

Bei einem mit Atropin geschwächten Herzen eines Kaninchens fand ich nach 8 Min. langer Einwirkung einer Lösung von 1 : 66 T. eine Verlangsamung der P von 136 auf 112 und eine Abschwächung der Kontraktionen.

Eine unmittelbar hierauf durchströmende Lösung von Lecithin von 1 : 33 T. bewirkte nach 2 Min. ein vollkommenes Stillstehen des Herzens, nach vorausgegangenem kurzen « Wühlen und Wogen ».

Versuch 6.

Benutzt wurde in diesem Versuch das ganz frische Herz einer jungen Katze bei einer Lösung von 1 : 40 T. In den ersten 3 Min. trat eine allmähliche Abschwächung der Kontraktionen, eine geringe Steigerung der P (150—160) und Arrhythmie ein, dann 2 sehr schwache Kontraktionen und Stillstand. Nach Normalflüssigkeit erholte sich die Pulsation sogleich, die Amplitude dagegen langsam und nicht vollkommen.

Bei direkter Wirkung des Lecithins auf das Herz entsteht also eine *konstante Verlangsamung* der Kontraktionen, welche in keiner Abhängigkeit zu dem intrakardialen Hemmungsapparat steht, und oft auf normale Ernährung beim ausgeschnittenen Herzen nicht verschwindet. Ausserdem

(1) Gelöst in Sol. Natr. bicarbonici.



schwächt das Lecithin, in mittleren Dosen gereicht, den motorischen Apparat des Herzens, während grosse Dosen dasselbe paralysieren. Man ist bekanntlich neuerdings geneigt, das Lecithin therapeutisch vielfach zu verwenden; hoffentlich begnügt man sich mit der inneren Darreichung, bei welcher es durch das Pankreas zerlegt und entgiftet wird.

XIX. — CHININUM HYDR. PURISS. (MERK) Ph. G. IV.

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Das Durchströmen einer Lösung Chinin von 1 : 50 T. durch das Herz ergab im Lauf von 10 M. keine Veränderung. Eine Lösung von 1 : 25 T., die unmittelbar darauf durchgelassen wurde, ergab im Lauf von 9 Min. eine kleine Verlangsamung der Pulsation und ein allmähliches Sinken der Quantität bis zum gänzlichen Stillstand des Herzens in der Diastole. Nach Normalzirkulation wurde eine schwache Herztätigkeit hergestellt.

Versuch 2.

Eine Lösung von 1 : 10 T. 9 Min. lang angewandt, zeigte eine allmähliche Verlangsamung der P von 38 auf 26 und Sinken der Q von 5 auf 0,2 c.c., worauf ein Stillstand des Herzens in der Diastole eintrat. Chinin wirkte hauptsächlich auf die Kontraktionsfähigkeit des Herzens; so wurde die Systole schwächer und schwächer und der Ventrikel blieb die Zeit über in einer relativen Diastole.

Eine Beimischung von Atropin. sulf. zur Chinin-Lösung rief keine Kontraktionen des Herzens hervor. Ebenso resultatlos blieb das Durchströmen von Normalflüssigkeit durch das Herz im Lauf von 12 Min.

Um die Frage zu entscheiden, ob der Stillstand des Herzens nur von einer allzustarken Schwäche seiner Kontraktionsfähigkeit, oder aber vom gänzlichen Verlust derselben infolge anatomischer Veränderungen am Herzen abhängt, liess ich durch dasselbe eine Lösung von Strophanthinum puriss. 1 : 100 T. strömen. Bald fing die Herzspitze an sich zu kontrahieren und dann allmählich auch das ganze Herz, nur treten die Kontraktionen der Spitze *reliefer* auf, als diejenigen der Basis der Herzventrikel, so dass bei einer jeden Systole sich gleichsam ein Ring um die Herzspitze bildete. Allmählich besserten sich die Herzkontraktionen und nach 10 Min. sind die P = 28 und die Q = 6 c.c., d. i. um 1 c.c. mehr als bei Beginn des Versuchs; die Herztätigkeit wurde also im gegebenen Falle besser, als sie sogleich nach dem Herausschneiden desselben aus dem Organismus war. Nach Einstellung der Durchströmung, nahm das Herz die Form, wie bei starker Systole an und pulsierte schwach. Das Durchströmen einer Mischung Chinin in obiger Lösung mit Strophanthin ergab keinen Stillstand des Herzens, sondern nur ein Sinken seiner Tätigkeit.

Aus diesen Versuchen ersieht man also, dass das Chinin in starker Konzentration die *Kontraktionsfähigkeit des ausgeschnittenen Froschherzens herabsetzt;* die Wirkung endet mit *Stillstand in Diastole.*

Strophanthinum (puriss. MERK) ist in dieser Beziehung ein *Antagonist*

des Chinins und kann die durch das Chinin am ausgeschnittenen Herzen hervorgerufene erloschene Herztätigkeit wieder herstellen.

Kleine Dosen von Chinin sind für das Froschherz indifferent, indem sie die Funktionen desselben durchaus nicht verbessern, aber auch keinen sichtlichen Schaden hervorrufen.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Eine Lösung von **1 : 1 M.** ergab im Lauf von 4 Min. eine Verlangsamung der Pulsation (P 195—156), und eine Verkleinerung der Amplitude (katakrot. Erhebungen) sowohl, als auch Verringerung der aus den Koronarvenen ausströmenden Flüssigkeit von 13 auf 8 c.c. Nach Normalzirkulation stiegen die P auf 200 und die Amplitude vergrösserte sich.

Versuch 2.

In der Voraussetzung, dass die schädliche Wirkung des Chinins vielleicht durch eine Veränderung örtlicher Natur zu erklären sei, liess ich durch das Herz einer Katze, welches unregelmässig pulsierte, eine Chinin-Lösung von **1 : 1 M.** einer 10 %-Mischung defibrinierten Blutes mit RINGER'scher Flüssigkeit hindurch, worauf die Arrhythmie sogleich verschwand, die Amplitude aber allmählich auf 1/3 sank (von 3 auf 2 mm.), die Pulsation dagegen verlangsamte sich nicht nur nicht, sondern wurde etwas beschleunigt (116—136). Siehe Kurve No 77.

Nach 10 Min. liess ich unmittelbar durch dasselbe Herz eine Chinin-Lösung von **1 : 100 T.** derselben Blutmischung. Die Amplitude verkleinerte sich noch mehr (katakrot. Erhebungen), die P dagegen beschleunigten sich anfänglich auf 198, dann aber verlangsamten sie sich allmälich bis auf 124 (nach 8 Min.). Nach Normalflüssigkeit stieg die Amplitude plötzlich auf das Doppelte.

Auf solche Weise hinderte das Blut augenscheinlich das Eintreten einer Verlangsamung der Kontraktionen beim ausgeschnittenen Herzen, die durch Chinin hervorgerufen waren; nicht aber hinderte das Blut die Schwächung der Stärke der Schläge.

Versuch 3.

Das Herz eines Kaninchens ergab bei einer Lösung von **1 : 400 T.** LOCKE'scher Lösung nach 10 Min. eine Verlangsamung der P von 128 auf 116, eine Verkleinerung der Amplitude ums Doppelte (3—1 1/2 mm.) [schwacher Katakrotismus] und ein Sinken der Q von 12 auf 9 c.c. Siehe Kurve No 80. Nach darauffolgender Durchströmung von Normalflüssigkeit durch's Herz stellte sich Arrhythmie ein (wahrscheinlich als Folge des Chinin; siehe Kurve No 81) und ein allmählich eintretender Stillstand der Kontraktionen der Ventrikel; 7 Min. später stellte sich jedoch eine regelmässige, aber schwache Herztätigkeit wieder ein.

Versuch 4.

Eine Lösung von **1 : 200 T.** erzeugte nach 3 Min. auf ein ganz frisches Herz eines Kaninchens eine Verlangsamung der P von 160 auf 110 und eine Verkleinerung der Amplitude; nach Normalzirkulation waren die P = 120.



Ein nochmaliges Durchströmen einer Lösung von **1 : 133 T.** im Lauf von 2 Min. ergab eine Verlangsamung der P (120—108) und eine Abschwächung der Herzkontraktionen. Nach Durchströmen von Normalflüssigkeit setzte sich die Wirkung des Chinin fort, die P verlangsamten sich plötzlich bis auf 80 und wurden dabei noch schwächer, und nach 1 Min. trat vollkommener Stillstand des Herzens ein Zu erneuter Tätigkeit konnte das Herz weder durch Massage, noch durch Verbesserung der Ernährung gebracht werden.

Versuch 5.

Ich bediente mich in diesem Fall des Herzens einer alten Katze.

a) Bei einer Lösung von **1 : 200 T.** verlangsamten die P nach 3 Min. um etwas (128—112) und wurden dabei kaum merklich schwächer. Nach Normalzirkulation stellte sich die Pulsation bis auf 122 wieder her.

b) Unmittelbar darauf liess ich durch das Herz eine Lösung von **1 : 100 T.**; nach 2 Min. trat eine Verlangsamung der P auf 116 und eine Abschwächung der Herzkontraktionen ein. Nach Anwendung von Normalflüssigkeit waren die P = 124.

c) Eine Lösung von **1 : 50 T.** ergab nach 4 Min. eine starke Verlangsamung der P (124—84) und eine Abschwächung der Herzkontraktionen. Auf Normalzirkulation trat eine schwache Pulsation ein (104 in der Min.).

Versuch 6.

Diesen Versuch machte ich am frischen Herzen eines Kaninchens.

a) Bei einer Lösung von **1 : 100 T.** trat nach 6 Min. eine Verlangsamung der P von 132 auf 112 und eine leichte Schwäche der Herztätigkeit ein. Bei Durchströmung von Normalflüssigkeit im Lauf von 8 Min. waren die P die Zeit über 100—104 (Nachwirkung), wenn auch etwas stärker. Das Durchströmen einer Atropin-Lösung im Lauf von 5 Min. hatte auf die Frequenz der Pulsation keine Einwirkung (P = 96—100). Nach Normalzirkulation wurde die Pulsation auf 134 wieder hergestellt.

b) Ein nochmaliges Durchströmen einer Chinin-Lösung von **1 : 50 T.** bewirkte nach 6 Min. eine Verlangsamung der P von 134 auf 80 und ein Abnehmen der Energie der Herzkontraktionen. Auf Normalzirkulation verbesserten sich die P auf 108, und wurden die Herzkontraktionen etwas stärker. Ein Durchströmen einer Atropin-Lösung von 1 : 20 **T.** im Lauf von 5 Min. erzeugte keine Beschleunigung, sondern eine Verlangsamung der P auf 84, dagegen trat auf Normalflüssigkeit eine Beschleunigung der P auf 124 ein.

Versuch 7.

1 : 50 T. Bei diesem Versuch bediente ich mich des Herzens einer Katze. (Zur Ernährung benutzte ich eine 10 % Mischung defibrinierten Blutes mit RINGER'scher Flüssigkeit.) Anfänglich beobachtete ich eine allmähliche Verlangsamung der P und Verkleinerung der Amplitude; nach 9 Min. aber trat ein vollkommener Stillstand der Herztätigkeit ein. (Massage vermochte keine einzige Kontraktion mehr hervor zu rufen.)

Die letzten Versuche zeigen, dass eine Verlangsamung der Pulsation durch Chinin auch am atropinisierten herausgeschnittenen Herzen eintritt, ferner dass die Verlangsamung der P nach Anwendung von Chinin durch



Atropin nicht nur nicht beseitigt, sondern sogar verstärkt wird. Dieses ist der beste Beweis, dass der intrakardiale Hemmungsapparat bei der Verlangsamung der Pulsation am ausgeschnittenen Herzen auf Anwendung von Chinin nicht beteiligt ist, weil trotz Paralyse durch Atropin, keine Verlangsamung der P eintritt.

Hieraus folgt, dass *das Chinin direkt auf den motorischen Apparat des Herzens einwirkt, indem es eine Verlangsamung der Pulse und eine Abschwächung der Kontraktionen hervorruft,* wobei das Blut die schädigende Wirkung nur wenig zu mindern im stande ist. Die Wirkung des Chinin hält auch nach dem Einstellen der Durchströmung mit Gift an : die Herztätigkeit wird für gewöhnlich nicht wieder vollständig hergestellt. Schon verhältnismässig schwache Konzentrationen von Chinin vermögen am ausgeschnittenen Herzen eine starke Abschwächung seiner Tätigkeit hervorzurufen, die sich bis zum vollen Stillstand desselben steigern können.

XX. — KOPSIINUM HYDROCHLORICUM (GRESHOFF)(1).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1 (2).

Eine 1 : 5 T. verdünnte Kopsiin-Lösung bewirkte in den ersten 3 Min. eine plötzliche Verlangsamung der Pulsation von 51 auf 23 und ein Sinken der Quantität von 6 auf 3 c.c.; im Lauf der übrigen 6 Min. des Versuchs, trat keine weitere Veränderung der Herzaktion ein. Eine Durchströmung mit der normalen Speisungsflüssigkeit stellte die frühere Herztätigkeit schnell wieder her. Bei wiederholtem Durchströmen der Kopsiin-Lösung traten wieder die früheren Veränderungen der Herzaktion ein, welche nach normaler Ernährung des Herzens ebenso schnell verschwanden, wie das erste Mal.

Versuch 2 (3).

Eine Kopsiin-Lösung von 1 : 5 T. ergab nach 2 Min. eine Verlangsamung der P von 40 auf 25 und ein Sinken der Q von 5 auf 3 c.c., eine Erscheinung, die ich 10 Min. lang beobachtete. Hierauf fügte ich dem Reservoir mit der Kopsiin-Lösung 1 milligr. Atropin hinzu, worauf keine Beschleunigung der P, sondern im Gegenteil eine allmähliche Verlangsamung derselben bis auf 20 eintrat und Q bis auf 2 c.c. sank. (Nach 10 Min.) Auf Normalzirkulation wurde die Herzaktion bald wieder hergestellt.

Ein nochmaliges Durchströmen derselben Mischung von Kopsiin mit Atropin ergab dieselben Resultate, wie auch das erste Mal; auf Normalzirkulation, wurde die Herzaktion vollkommen wieder hergestellt.

---

(1) Ein noch nicht untersuchter Körper, der von Dr. M. GRESHOFF in Harlem aus Kopsia florida (Fam. Apocynaceae) gewonnen wurde.

(2) In diesem Versuch brauchte ich zur Ernährung eines ausgeschnittenen Froschherzens eine Mischung von 5 Theilen defibrinierten Blutes von Säugetieren und 45 Theilen RINGERflüssigkeit.

(3) Bei diesem Versuch benutzte ich wie immer nur RINGERflüssigkeit.

Hierauf fügte ich zur früheren Mischung noch Kopsiin hinzu, sodass ich ein Gemisch erhielt, bestehend aus 1 T. Kopsiin und 1/20 T. Atropin zu 2 1/2 T. Teilen RINGERflüssigkeit, worauf plötzlich eine starke Verlangsamung der P auf 15 und Sinken der Q auf 2 c.c. eintrat; ausserdem konnte man eine sehr deutliche Peristaltik des Ventrikels beobachten. Nach Anwendung von Normalflüssigkeit wurde die Herzaktion wieder hergestellt.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass *das Kopsiin durchaus nicht auf den intrakardialen Hemmungsapparat einwirkt, sondern nur auf den motorischen, was in einer starken Verlangsamung der Pulsation, einem Sinken der Quantität und zuweilen in einer Peristaltik des Ventrikels seinen Ausdruck findet.*

Die Wirkung des Kopsiin *tritt sehr schnell auf, vergeht aber auch wieder schnell,* wobei die Tätigkeit des herausgeschnittenen Herzens, ungeachtet einer Wiederholung der Kopsiin-Wirkung, vollkommen wieder hergestellt wird, folglich *ruft es keine dauernden Veränderungen am motorischen Apparat des Herzens hervor, sondern lähmt ihn nur zeitweilig. Blut wirkt durchaus nicht störend* auf die typischen Erscheinungen, welche nach Kopsiin beobachtet werden.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Das Herz des Kaninchens.

a) Eine Lösung von 1 : 400 T. zeigte anfänglich eine kleine Verlangsamung der Pulsation (160—138), dann eine Beschleunigung der P (150) und eine Arrhythmie der Herztätigkeit bei nicht verringerter Stärke der Kontraktionen (Ampl. = 11 mm.); nach Anwendung von Normalflüssigkeit wurde eine regelmässige Herztätigkeit fast vollkommen wieder hergestellt (P = 144 Amplitude = 11 mm.).

b) Das Durchströmen einer Lösung von 1 : 200 T. durch dasselbe Herz verursachte eine Arrhythmie (alternans), welche darin bestand, dass nach einer starken Kontraktion, welche eine Amplitude von 15 mm. aufwies, eine schwächere mit einer Amplitude von 9 mm. folgte, und dieses ereignete sich vollkommen regelmässig im Lauf von 2 Min. (P = 144.) Hierauf glich sich der Unterschied rasch aus und die Kontraktionen wurden, was ihre Stärke anbetrifft, vollkommen gleich; mit einer Amplitude von 7 mm. und etwas langsamer (P = 112). Auf Normalzirkulation stellten sich die P auf 136, die Amplitude auf 10 mm. ein.

c) Am selben Herzen erhielt ich bei einer Lösung von 1 : 100 T. nach 3 Min. eine Verlangsamung der P auf 84 und ein Fallen der Amplitude auf 7 1/2 mm.; nach Normalzirkulation war P 144, die Amplitude 9 mm. (13 Min.).

d) Am selben Herzen ergab eine Lösung von 1 : 66 T. nach 7 Min. P 80, die Amplitude 6 mm.; auf Normalzirkulation stiegen die P auf 104, die Amplitude auf 8 mm. (6 Min.).

e) Eine Lösung von 1 : 50 T. zeigte am selben Herzen nach 5 Min. P 29, die Amplitude 4 mm. Das Einführen von 3 milligr. Atropin ins Herz durch die Verbindungskanüle blieb resultatlos. Auf Normalflüssigkeit war die Amplitude 5 mm., die P = 96.



Versuch 2.

Ich bediente mich im gegebenen Fall des Herzens eines jungen Hundes und einer Flüssigkeit, bestehend aus 1 T. defibrinierten Blutes und 2 T. RINGER'scher Salzlösung. Nach wiederholter Einführung ins Herz durch die Kanüle von Kopsiinhydrochl. **0,01** beobachtete ich jedes Mal eine Verlangsamung der P (84—62) und eine Abschwächung der Kontraktionen.

Versuch 3.

Der Versuch wurde an dem Herzens einer Katze angestellt, und bediente ich mich als Nährflüssigkeit derselben Blutmischung wie in Vers. 2. Nach Einführung durch die Kanüle von Kopsiini h. **0,01** trat augenblicklich eine Verlangsamung der P von 155 auf 72 ein, welche aber bald verschwand.

Am ausgeschnittenen Herzen der Warmblüter erhielt ich also dieselben Resultate wie am Froschherz und komme zu folgenden Schlüssen :

1) *Kopsiin wirkt nicht auf den intrakardialen Hemmungsapparat reizend,* sondern nur auf den motorischen Apparat direkt paretisch.

2) Beobachtet man *eine Verlangsamung der P und eine Verkleinerung der Amplitude.*

3) *Die Wirkung tritt schnell ein und verschwindet schnell.*

4) Andauernde Veränderungen ruft das Kopsiin am ausgeschnittenen Herzen nicht hervor, sondern *deprimiert immer nur zeitweilig den motorischen Apparat desselben.*

5) *Eine kumulative Wirkung zeigt es nicht.*

6) *Es ist im Vergleich zu Digitalin und Digitoxin wenig giftig.*

7) *Das Fehlen oder Vorhandensein von Blut in der Kopsiin-Lösung ändert seine physiologische Wirkung nicht.*

8) *Eine Verbesserung der Tätigkeit trat am ausgeschnittenen Herzen auf Kopsiin nicht ein.*

Folglich kann das Kopsiin nach seiner Wirkung auf das ausgeschnittene Herz *der Gruppe des Digitalins nicht zugezählt werden.*

XXI. — CARPAINUM HYDROCHLORICUM (MERK).

Dieses Alkaloid ist seinerzeit von LINDE unter Prof. KOBERT eingehend untersucht worden.

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Eine Carpain-Lösuug von **1 : 50 T.** ergab anfänglich eine kleine Verstärkung der Herztätigkeit und eine Vergrösserung der Quantität (4—5 c.c.); jedoch trat nach 10 Min. plötzlich eine Verlangsamung der Pulsation von 53 auf 25 und ein Sinken der Q auf 3,5 c.c. ein, was, sich allmählich steigernd, nach 10 Min. mit dem Stillstand des Herzens in der Diastole endigte. Auf Normalzirkulation hin wurde die Herztätigkeit wieder hergestellt.



Versuch 2.

Eine Lösung von **1 : 50 T.** ergab anfänglich eine Verlangsamung der P, eine Verkleinerung der Q und Arrhythmie (doppelte Kontraktionen), dann trat nach 4 Min. Stillstand des Herzens in der Diastole ein. Hinzufügen von Atropin zur Carpain-Lösung konnte die frühere Herztätigkeit nicht wieder herstellen. Nach Normalzirkulation wurde die Herztätigkeit nicht vollkommen wieder hergestellt (Q 3,5 c.c., während vorher 5,5 c.c.). Auf ein nochmaliges Durchströmen einer Mischung von Carpain mit Atropin trat plötzlich Herzstillstand ein. Nach Normalzirkulation konnte eine Herztätigkeit nicht wieder hervorgerufen werden.

Versuch 3.

Bei einer Lösung von **1 : 5 T.** trat schon in der ersten Min. des Versuchs Stillstand des Herzens in Diastole ein. Auf Normalzirkulation kehrte der Herzschlag bald wieder, aber es wird eine unregelmässige Herztätigkeit mit Peristaltik des Ventrikels und doppelten Kontraktionen. Dieser Zustand hielt genau 30 Min. an, worauf eine regelmässige, aber schwache Herztätigkeit folgte (P = 50—58; Q = 3,5—2,0 c.c.); die Systole war dabei eine schwache, das Herz erweitert.

Aus diesen Versuchen geht folgendes hervor :

1) *Carpain wirkt auf* die intrakardialen Endigungen der *N. vagi nicht ein.*

2) *Es wirkt direkt auf den motorischen Apparat des Herzens.*

3) Carpain bewirkt *Verlangsamung der Pulsation, Arrhythmie, Schwäche des Herzens und Stillstand in der Diastole.*

4) Auf starke Konzentrationen *tritt seine Wirkung schnell auf, vergeht dagegen nicht schnell wieder.*

5) Grosse Dosen von Carpain ergeben *dauernde Veränderungen des Herzmuskels,* so dass eine volle Herstellung der Herztätigkeit nicht eintritt.

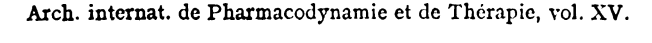
6) Carpain *verstärkt anfänglich zuweilen die Kontraktionen* am ausgeschnittenen Herzen.

B) *Das Herz der Warmblüter*(1).

Versuch 1.

Bei einer Carpain-Lösung von **1 : 50 T.** zeigte das Herz einer Katze nach 11 Min. eine Verlangsamung der Pulsation von 134 auf 106 und ein Schwächerwerden der Herzkontraktionen. Ein unmittelbar darauf folgendes Durchströmen einer Lösung von **1 : 25 T.** ergab eine plötzliche Verlangsamung der P auf 86, dann auf 96 (11 Min.). Sogleich darauf liess ich wieder eine Lösung von **1 : 20 T.** durchströmen und fand nach 10 M. eine Verlangsamung der P auf 54 und eine starke Abschwächung der Herzkontraktionen; die Zufügung von Atropin blieb resultatlos d. h. rief keine Beschleunigung der P hervor. Normalzirkulation im Lauf von 32 Minuten angewandt, verbesserte die Herztätigkeit nicht (nur die P = 64). Ein wiederholtes Durchströmen der letzten

(1) Bei diesen Versuchen benutzte ich zur Ernährung des Herzens eine Blutmischung bestehend aus 1 T. defibrinierten Blutes des Versuchstiers und 2 T. RINGERlösung.



Carpain-Lösung (1: 20 T.) verlangsamte die P auf 8 bei starker Abschwächung der Kontraktionen, wobei der Rythmus jedoch fast nicht verändert wurde.

Versuch 2.

Der Versuch wurde am Herzen einer Katze angestellt. Ich führte durch die Verbindungskanüle **2 milligr.** Carpain ein, worauf eine Verlangsamung der P von 114 auf 58 und eine Schwäche der Kontraktionen eintrat.

Zu dem, was nach den Versuchen am ausgeschnittenen Froschherzen gesagt ist, muss ich hier noch hinzufügen, dass *ich bei den Warmblütern nach Carpain keine Besserung der Herztätigkeit gesehen habe,* und dass das Blut wahrscheinlich die schädliche Wirkung des Carpain etwas abschwächt. Auch das Carpain gehört nicht zur Digitalingruppe.

XXII. — STRYCHNINUM NITRICUM CRYST. (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Die intrakardialen Endigungen der N. vagi wurden vorher durch Atropin paralysiert. Nach einer Lösung von **1 : 200 T.** traten keine Veränderungen der Herztätigkeit ein (P = 38, Q = 7 c.c.).

Nach einer Lösung von **1 : 100 T.** und **1 : 50 T.** beobachtete ich eine allmähliche Verlangsamung der Pulsation und ein Sinken der Quantität. Die Hinzufügung einer grossen Quantität Atropin zur Strychnin-Lösung blieb ohne jegliches Resultat.

Versuch 2.

Am vorher muskarinisierten und darauf atropinisierten Herzen ergab eine Strychnin-Lösung in einer Konzentration von **1 : 50 T.** eine allmähliche Verlangsamung der P, nach 8 Min., von 24 auf 8, und ein Sinken der Q von 4,7 auf 1,5 c.c. Darauf fügte ich zu 50 c.c. Durchströmungsflüssigkeit 1 milligr. Atropin hinzu und auf die Oberfläche des Herzens strich ich einen Tropfen einer 1 % Atropin-Lösung, dennoch gingen die P bis auf 4 in der Min. hinunter und Q sank auf 0,5 c.c. Zu dieser Mischung von Strychnin mit Atropin fügte ich 1 1/2 milligr. Curarin hinzu, worauf auch keine Beschleunigung erfolgte, sondern nur eine Abschwächung der Herzkontraktionen bis zum Stillstand desselben nach 5 Min. Auf Normalzirkulation wurde die Herztätigkeit allmählich wieder hergestellt; nach 10 Minuten waren die P = 22 und die Q = 3,3 c.c. Sogar nach 1 Stunde und 10 Min. war das Herz noch im Stande sich genügend zu kontrahieren.

Laut dieser Versuche wirkt das Strychnin in geringem Grade *deprimierend auf den motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Froschherzens, was sich in einem allmählichen Sinken der Quantität und Verlangsamung der Pulsation äussert, jedoch *ohne Veränderung des Rhythmus.* Das Eintreten einer *Verlangsamung* der P nach Atropinisation und Curarisation des Herzens beweist, dass die Verlangsamung der P *nicht von der Erregung der*



intrakardialen Endigungen der Nn. vagi abhängt, sondern folglich von einer direkten Wirkung des Strychnins auf den motorischen Apparat des herausgeschnittenen Herzens. Aus denselben Versuchen ersieht man aber auch, dass die schädliche Wirkung des Strychnins auf das isolierte Froschherz nicht gross ist.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Das geschwächte Herz eines jungen Kaninchens ergab auf eine Strychninlösung in einer Konzentration von **1 : 1** 6/10 **M.** eine Verlangsamung der Pulsation nach 6 Min. von 200 auf 156 ohne Verstärkung der Herzkontraktionen.

Versuch 2.

Auf ein stark geschwächtes Herz eines Kaninchens hatte eine Konzentration von **1 : 1 M.** keine Wirkung. Unmittelbar darauf liess ich eine Lösung von **1 : 300 T.** durchströmen, was ein Sinken der Amplitude auf die Hälfte und eine starke Verlangsamung (ungefähr auf das 4-fache) der P auf Kosten der Verlängerung der Pausen zur Folge hatte. Siehe Kurve No 83.

Versuch 3.

Das frische Herz eines jungen Kaninchens ergab bei einer Lösung von **1 : 600 T.** nach 6 Min. eine Verlangsamung der P (132—116), Sinken der Q (16—10,5 c.c.) und der Amplitude (11—8 1/2 mm.), welche auf Normalzirkulation bald wieder hergestellt war.

Versuch 4.

Das stark geschwächte Herz einer Katze ergab bei einer Lösung von **1 : 200 T.** nach 4 Min., eine Verlangsamung der P ums Doppelte (146—72) und ein Sinken der Amplitude und der Q (eine Erhöhung des Druckes der Nährflüssigkeit von 80 auf 105 mm. Hg. veränderte diese Erscheinungen nicht). Siehe Kurve No 85.

Versuch 5 und 6.

Eine Konzentration von **1 : 200 T.** ergab eine Verlangsamung der P.

Versuch 7.

Ich bediente mich des Herzens eines Kaninchens, welches nach Adonidin unregelmässig aber stark pulsierte und einer Konzentration von **1 : 100 T.** Nach 11 Min. fand ich eine starke Verlangsamung der P (154—60) und ein erhebliches Sinken der Amplitude (der linke Ventrikel hatte fast gänzlich aufgehört sich zu kontrahieren); dabei verschwand die Arrhythmie. Siehe Kurve No 86 u. 87. Nach Einführung von 3 milligr. Atropin durch die Kanüle, verstärkte sich die Pulsation nicht nur nicht, sondern wurde sogar etwas langsamer (54). Auf Normalzirkulation wurden die Konzentrationen häufiger (128) und wieder unregelmässig.

Versuch 8.

Das ermüdete Herz eines Kaninchens gab nach 7 Min. bei einer Konzentration von **1 : 100 T.** eine Verlangsamung der P (110—74) und eine Abschwächung der Herzkontraktionen; nach Normalflüssigkeit hob sich P nur auf 92.

Auf wiederholtes Einführen ins Herz durch die Kanüle von 1 milligr. und 3 milligr. Atropin (1) beobachtete ich sogar eine unbedeutende Verlangsamung der P (82), nicht aber eine Beschleunigung.

Versuch 9.

In diesem Versuch verwendete ich das Herz eines gefallenen Kaninchens, welches 1 1/2 Stunden nach dem Tode herausgenommen wurde und darauf 1 Stunde 40 Min. auf Eis lag. Siehe Protokoll B, 7.

a) Bei einer Konzentration von **1 : 150 T.** einer Strychnin-Lösung im Lauf von 6 Min. beobachtete ich eine starke Verlangsamung der P (200—116) und eine Verkleinerung der Amplitude fast auf die Hälfte (3 1/2—2 mm.); auf Normalflüssigkeit wurden die Herzkontraktionen häufiger (180) und etwas stärker (2 1/4 mm.).

b) Unmittelbar hierauf liess ich eine Lösung Strychnin von **1 : 100 T.** durchströmen (5 Min.), worauf wieder eine starke Verlangsamung der P (180—90) und Sinken der Amplitude ums 3-fache (3/4 mm.) eintrat. Die Einführung durch die Kanüle von 3 mgr. Atropin verstärkte die Pulsation nicht. Auf Normalflüssigkeit stiegen die P allmählich bis auf 144, und die Amplitude hob sich auf 2 1/3 mm.

c) Ich nahm eine Konzentration von **1 : 75 T.** (8 Min.) und fand eine Verlangsamung der P auf 92; auf Normalzirkulation trat eine Beschleunigung der P auf 150 und ein Steigen der Amplitude ein.

d) Eine Lösung von **1 : 22 T.** (8 Min.) verursachte eine Verlangsamung der P auf 84 und ein Sinken der Amplitude auf die Hälfte (4—2 mm.) siehe Kurve N° 88 u. 89. Auf ein Durchströmen von Normalflüssigkeit wurden die P auf 152, die Amplitude auf 3 mm. wieder hergestellt.

e) Eine Lösung von Strychnin. nitr. 1 T. + Curarini 1/2 T. : **25 T.** T. Nährflüssigkeit bewirkte im Lauf von 6 Min. eine allmähliche Verlangsamung der Pulsation auf genau 50 % (152—76) und eine kaum bemerkbare Verkleinerung der Amplitude. Nach dem Durchströmen von Normalflüssigkeit wurden die Kontraktionen häufiger (116) und zeigte sich zum ersten Mal während dieses langdauernden Versuches eine Arrhythmie, welche von selbst lange Zeit nicht aufhörte.

f) Nach wiederholtem Durchströmen einer Mischung von Strychnin mit Curarin, wie in Versuch *e)*, verschwand die Arrhythmie sogleich vollkommen, und traten voll kommen regelmässige, genügend starke Kontraktionen ein, welche allmählich sich verlangsamten (nach 4 M. waren die P = 76 statt 116). Nach Normalzirkulation zeigte sich unmittelbar darauf wieder eine noch stärkere Arrhythmie, eine starke Abschwächung und eine allmähliche Beschleunigung der Kontraktionen auf 152.

Aus den beschriebenen Versuchen geht hervor, dass die Haupterscheinungen, welche auf Strychnin am herausgeschnittenen Herzen der Warmblüter beobachtet werden, folgende sind : *eine starke Verlangsamung der Pulsation, Sinken der Amplitude und Regulierung des Rhythmus.*

Die Verlangsamung der P tritt deutlich und konstant sowohl nach schwachen Konzentrationen (1 : 1 1/16 M.), als auch nach starken (1 : 25 T.)

(1) Ich verwendete immer Atropin sulf. (MERCK).



auf und drückt sich hauptsächlich in einer Verlängerung der Pause aus. Die Hinzufügung von Atropin durch die Kanüle in grossen Dosen und das Durchströmen von kleinen Dosen Kurarin immer zusammen mit Strychnin verändert die typische Verlangsamung der P durchaus nicht. Hieraus folgt, dass der intrakardiale Hemmungsapparat an der Verlangsamung der Pulse keinen Anteil hat; folglich hängt dieselbe *von der direkten Wirkung des Strychnins auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens ab.*

Weil ich auf starke Konzentrationen von Strychnin *eine Abschwächung des motorischen Apparates* an ausgeschnittenen Herzen beobachtete, welche sich in einem *Sinken der Amplitude* äusserte, so vermutete ich, von schwachen Konzentrationen desselben eine verstärkte Tätigkeit dieses Herzens zu erhalten. Meine Vermutung bestätigte sich jedoch nicht, da *sehr schwache Konzentrationen* von Strychnin (1 : 1 $^{1}/_{16}$ M. — 1 : 1 M.) *keine Wirkung auf die Stärke der Kontraktionen* weder am frischen, noch am ermüdeten Herzen zeigten (Versuch 1 und 2), etwas grössere Konzentrationen (1 : 600 T.) dagegen schon ein vollkommen frisches, starkes und junges Herz schwächten (Versuch 3).

Eine kumulative Wirkung des Strychnins konnte ich am ausgeschnittenen Herzen *nicht beobachten:* ungeachtet der Dauer des Versuchs 9, und des wiederholten Durchströmens einer an Stärke zunehmenden Strychnin-Lösung, reagierte das Herz im Gegenteil bei Beginn der Versuchs stärker als am Ende.

Bei dem Durchströmen einer *Mischung von Strychnin mit Kurarin durch das Herz tritt kein Sinken der Amplitude ein,* dagegen verlangsamen sich die P ungefähr ebenso schnell und in demselben Masse als auch ohne Kurarin.

Eine Veränderung in der Regelmässigkeit des Rhythmus der Herztätigkeit *habe ich nach Strychnin niemals beobachtet,* im Gegenteil *beseitigt es eine Arrhythmie.*

Eine Verengerung der Koronargefässe tritt nicht deutlich und nicht immer auf.

Endlich muss man das Strychnin zu den Substanzen zählen, die *sehr schwach auf das Herz wirken,* weil das Durchströmen von verhältnismässig starken Lösungen durch die Koronargefässe während längerer Zeit niemals einen Stillstand der Herztätigkeit hervorrief, und weil ausserdem nach Strychnin sich das Herz immer schnell und fast vollkommen erholt. Jedoch kann dass Strychnin zweifellos das Herz paralysieren, nur sind dazu noch stärkere Dosen notwendig, kolossale Dosen im Vergleich zu der Quantität Strychnin, welche bei einer Vergiftung des Organismus ins Herz gelangt.

Somit stellen meine Versuche eine gerade entgegengesetzte Ansicht über das Verhältnis des Strychnins zum Herzen, als diejenige, welche bis jetzt darüber herrschte, fest, nämlich: sie beweisen eine *direkte Wirkung des Strychnins auf das Herz; freilich ist diese nicht stark.*

XXIII. — ARECOLINUM HYDROCHLORICUM (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Eine Arecolin-Lösung von **1 : 50 T.** ergab in der ersten Minute ein Steigen der Quantität (von 5,5 auf 7 c.c.) infolge Verlängerung der Diastole des Ventrikels; hierauf sank allmählich Q und die P verlangsamten sich (64—42); dieser Zustand endigte nach 7 Min. mit dem Stillstand des Herzens in der Diastole. Auf Hinzufügung von Atropin zur Durchströmungsflüssigkeit, trat eine volle Herstellung der P und eine teilweise der Q ein (3 c.c.).

Versuch 2.

Bei einer Lösung von **1 : 25 T.** trat in der ersten Minute eine starke Verlängerung der Diastole ein und die Q war gestiegen (3,2—6,5 c.c.), darauf verlangsamten sich die P von 46 auf 20 und Q sank. Nach Anwendung von Atropin war P = 44 und Q stieg. Eine hierauf durch das Herz durchströmende Arecolin-Lösung von **1 : 25 T.** im Lauf von 10 Min. blieb resultatlos (nur wurden die Q etwas grösser). Sogar eine Lösung von **1 : 4 T.** rief im Lauf von 15 Min. keine Verlangsamung der P hervor, weil die Vagusendigungen des Herzens durch Atropin paralysiert waren.

Hieraus geht hervor, dass die Hauptwirkung des Arecolin in der *Erregung der intrakardialen Endigungen der Nn. vagi* zu suchen ist.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Das atropinisierte Herz einer Katze zeigte nach 6 Min. bei einer **1 : 12 M.** starken Arecolin-Lösung fast keine Verlangsamung der P (116—104), es trat nur eine Verstärkung der Herzkontraktion auf. Unmittelbar darauf liess ich eine Konzentration von **1 : 6 M.** im Lauf von 6 Min. durchströmen und fand dasselbe (P 104—96). Eine Konzentration von **1 : 3 M.**, die ich unmittelbar hierauf im Lauf von 7 Min. durchströmen liess, ergab eine geringe Verlangsamung der P (96—86), eine Abschwächung der Herzkontraktionen und eine geringe Arrhythmie. Das Einführen von Atropin durch die Kanüle beschleunigte die P nicht nur nicht, sondern es ergab eine Verlangsamung derselben auf 76.

Folglich ruft das Arecolin am atropinisierten Herzen nur eine sehr schwache Verlangsamung der P hervor, welche möglicher Weise von einer direkten Wirkung desselben auf den motorischen Apparat abhängt, und welche sich ausser in einer Verlangsamung der P, in einer Verstärkung der Herzkontraktionen bei Beginn der Wirkung kleiner Dosen, mit darauf



folgender Schwäche und Arrhythmie des herausgeschnittenen Herzens äussert.

Versuch 2.

Am Herzen einer Katze trat bei einer Lösung von 1 : 1 6/10 M. sogleich eine starke Verlangsamung der P (102—40) ein. Nach 1 Min. entfernte ich das Gift, weil eine Arrhythmie und Schwäche der Herzkontraktionen eingetreten waren. Nach Normalzirkulation erholten sich die P sehr langsam. Nach Durchströmung einer Atropin-Lösung von 1 : 100 T. betrugen die P sogleich 112, wurden schärfer und regelmässiger.

Versuch 3.

Bei der Wirkung einer Lösung von 1 : 1 6/10 M. auf das Herz eines alten Kaninchens stellte sich im Lauf von 4 Min. eine äusserst starke Verlangsamung der P von 128 auf 10 und ein Sinken der Amplitude von 7 auf 1 mm. ein. Siehe Kurve N° 92. Nach Einführung durch die Kanüle von 1/2 milligr. Kurarin beschleunigten sich die P momentan auf 138, und nach weiteren 2 Min. auf 152; die Amplitude stieg dabei auf 9 mm., d. h. sie stieg höher, als normal vor Einführung des Giftes. Auf Normalzirkulation verlangsamten sich die P auf 124 und die Amplitude sank etwas (6 mm.). Siehe Kurve N° 93.

Versuch 4.

Bei einer Lösung von 1 : 6/10 M. trat am Herzen eines Kaninchens plötzlich im Lauf der ersten Min. eine starke Verlangsamung der P, eine Schwäche der Kontraktionen und ein Stillstand des Herzens auf (P 136—0, Amplitude 8—0 mm.). Siehe Kurve N° 95. Auf Normalzirkulation stiegen die P sogleich auf 90, und nach 8 Min auf 128 und die Amplitude auf 7 mm. Siehe Kurve N° 96.

Diese Versuche beweisen anschaulich eine äusserst starke erregende Wirkung des Arecolin auf den intrakardialen Hemmungsapparat, die sich in einer hervorragend starken Verlangsamung, ja sogar im vollen Stillstand der Herztätigkeit äussert. Diese Zustände verschwinden augenblicklich auf Anwendung von Kurarin, welches, wie bekannt, den Hemmungsapparat des Herzens lähmt.

Versuch 5.

Ich verwendete hierzu das Herz einer jungen Katze und eine Lösung von 1 : 4/10 M. Es trat eine plötzliche Verlangsamung der P von 128 auf 54 und eine scharfe Verstärkung der Kontraktionen ein; nach 2 Min. waren die P = 48. Auf das Durchströmen von Normalflüssigkeit beobachtete ich sehr starke, dabei unregelmässige Herzkontraktionen. Die P erholten sich äusserst langsam und waren erst nach 24 Min. auf 102 gestiegen. Der Zustand erhöhter Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates hält sich somit sehr lange Zeit auch nach Beendigung der Durchströmung einer Arecolin-Lösung.

Versuch 6.

Eine Lösung von 1 : 1 1/2 M. auf ein unregelmässig pulsierendes, durch verschiedene Substanzen abgeschwächtes Herz einer Katze ergab eine Verlangsamung der P von 160 auf 108, wobei die Arrhythmie dieselbe blieb. Auf ein fast unmittelbar darauf folgendes Durchströmen einer Lösung von 1 : 1 2/10 M. im Lauf von 6 Min., wurden die P nicht nur nicht langsamer, sondern beschleunigten sich von 108 auf 136. Hierauf liess

ich eine stärkere Arecolin-Lösung **1 : 400 T.** im Lauf von 12 Min. durchströmen, was eine Verlangsamung der P von 136 auf 48 zur Folge hatte. Ein neues Durchströmen einer Arecolin-Lösung von **1 : 100 T.** im Lauf von 10 Min. ergab eine starke Schwäche der Herztätigkeit und eine Verlangsamung der P auf 32.

Aus diesem Versuch geht hervor, dass zur Erregung der intrakardialen Vagusendigungen, welche vorher schon sich im Zustand erhöhter Erregbarkeit befanden, ein bedeutend stärkerer Erreger nötig ist, als der, welcher die erste Erregung hervorrief: nach einer fast ebenso starken Arecolin-Lösung, als vorher fingen die P sogar an sich zu beschleunigen. Ausserdem sieht man hieraus, wie wenig giftig das Arecolin für das ausgeschnittene Herz ist.

Versuch 7.

Ich nahm das Herz einer Katze, welche vorher leicht chloroformiert war, und welches nicht besonders gut pulsierte (der rechte Ventrikel pulsierte gut, der linke schwach), P = 100. Auf eine Arecolin-Lösung von **1 : 100 T.** trat eine bedeutende Verstärkung der Herzkontraktionen und eine Verlangsamung der P, nach 4 Min. bis auf 50, ein; jedoch beschleunigten sich hierauf die P und stiegen nach 8 Min. bis auf 74. In der Voraussetzung, dass die Vagusendigungen im Herzen auf eine anhaltende Erregung eines in gleich starker Konzentration angewandten Giftes nicht reagieren würden, liess ich durch das Herz eine doppelt so starke Lösung des Giftes durchströmen, nämlich **1 : 50 T.**; die P verlangsamten sich jedoch durchaus nicht, sondern nahmen an Beschleunigung zu und erreichten nach 7 Min. eine Höhe von 104. Wahrscheinlich hat das Chloroform im gegebenen Fall die Sensibilität der intrakardialen Nervenendigungen stark abgestumpft, weil eine Arecolin-Lösung von 1 : 50 T. sogar einen Herzstillstand hervorrufen müsste, eine Lösung dagegen von 1 : 100 T. auf jeden Fall eine stärkere Verlangsamung der P zur Folge hätte. Dieser Versuch beweist unter andern, dass das vorherige Chloroformieren eines Tieres die Tätigkeit des herausgeschnittenen Herzens abschwächt und ausserdem den Experimentator irre leiten kann.

Versuch 8.

Bei einer Lösung von **1 : 50 T.** erfolgte am Herzen eines Kaninchens nach 2 Min. ein Stillstand der Herztätigkeit in der Diastole (P 122—0). Ich wartete hierauf 3 Min. und liess dann durch das Herz Normalflüssigkeit durchströmen, worauf P anfänglich auf 44 stieg, dann aber sich verlangsamte und nach 3 Min. auf 18 stand. So stark war im gegebenen Fall die Erregbarkeit der Vagusendigungen des Herzens erhöht. Auf Hinzufügung durch die Kanüle von 1 milligr. Atropin beschleunigten sich die P augenblick lich auf 140, worauf sie etwas langsamer wurden und auf 108 fielen.

Ein nochmaliges Durchströmen einer gleich starken Arecolin-Lösung (**1 : 50 T.**) ergab schon keine Verlangsamung der P, sondern nur eine bedeutende Verstärkung der Herzkontraktionen; die Ursache hiervon ist eine Lähmung des intrakardialen Hemmungsapparates durch das Atropin. 8 Min. nach diesem verlangsamten sich die P plötzlich auf 80 und blieben auf dieser Höhe im Laufe von 6 Min. Auf Normalzirkulation trat eine Beschleunigung der P nicht ein. Als Ursache dieser Verlangsamung der P ist wahr-



scheinlich die Wirkung des Arecolin auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens anzusehen.

Aus den beschriebenen Versuchen geht hervor :

1) Arecolin *erregt* selbst in sehr schwacher Konzentration *in bedeutendem Masse den Hemmungsapparat* des ausgeschnittenen Warmblüterherzens.

2) Zu einer weiteren Erregung des schon erregten Hemmungsapparates bedarf es einer bedeutend stärkeren Arecolin-Lösung.

3) Arecolin übt auch einige Wirkung auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens aus, indem es denselben *anfänglich reizt, dann schwächt.*

4) *Die giftige Wirkung* des Arecolin auf den motorischen Apparat des Herzens *ist nicht gross*, da sogar eine starke Konzentration bei anhaltender Dauer bei einem geschwächten ausgeschnittenen Herzen keine Lähmung hervorrief.

5) Die Resultate der Versuche sind am *ausgeschnittenen Froschherzen* sowohl, als auch *am Herzen der Warmblüter* vollkommen *gleichlautend.*

6) *Als physiologisches Reagens* auf den intrakardialen Hemmungsapparat ist das Arecolin *besser, als die andern Stoffe* (ausserdem ist es billiger, als die andern Mittel dieser Gruppe und hält sich ausgezeichnet).

XXIV. — PILOCARPINUM HYDROCHL. (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Eine Pilocarpin-Lösung von **1 : 1 $^1/_2$ M.** ergab nach 5 Min. eine Verlangsamung der P von 46 auf 29 und eine bedeutende Abschwächung der Herzkontraktionen : Q sank von 5,6 auf 2,7 c.c. ; hierauf beschleunigten sich die P im Lauf von 7 Min. auf 38 und die Q stiegen auf 3,8 c.c. Nach Hinzufügung von 1/8 milligr. Atropin auf 50 c.c. der Pilocarpin-Lösung hob sich die Herztätigkeit bedeutend, besonders die Systole, sogar höher als normal; nach 5 Min. nämlich war die Quantität 9,6 c.c. bei P = 48. Im Lauf der nächsten 4 Min. sanken diese Ziffern etwas herab.

Neue wiederholte Durchströmungen von Pilocarpin in einer Lösung von **1 : 1 M.**— **1 : 4/10 M.** blieben resultatlos, weil das Herz vorher der Wirkung von Atropin ausgesetzt war.

Versuch 2.

P = 38, Q = 6 c.c. Bei einer Pilocarpin-Lösung von **1 : 20 T.** beschleunigten sich in der ersten Min. die P auf 44, die Q dagegen fiel auf 4 c.c. Im Lauf der zweiten Minute beobachtete ich eine starke Erweiterung der Vorhöfe, eine Arrhythmie und eine Peristaltik der Ventrikel, worauf Stillstand des Herzens in der Diastole eintrat. Auf Normalzirkulation gelang es mir nicht, eine genügende Herztätigkeit zu erzielen, wenngleich die P fast zur Norm sich erhoben d. h. auf 36. Die Systole der Ventrikel war so schwach, dass die Quantität nicht gemessen werden konnte, weil bei Eintritt eines



normalen Gegendrucks gegen die durch das Herz strömende Flüssigkeit die Herzkontraktionen fast ganz aufhörten. Bei Hinzufügung von 1 milligr. Atropin zu 50 c.c. Normalflüssigkeit besserten sich die Herzkontraktionen sogleich um ein Bedeutendes und die Q erreichte bald die Höhe von 7,5 c.c., die erweiterten Vorhöfe zogen sich zusammen, P jedoch blieb auf 38 in der Min. stehen, wie vorher auch. Hiernach blieb die Herztätigkeit gleich gut auch nach Durchströmung von Normalflüssigkeit ohne Atropin.

Bei wiederholtem Durchströmen durch dasselbe Herz verschiedener Pilocarpin-Lösungen von 1 : 50 T.—1 : 6 T. veränderten sich die P im Lauf von 35 Min. durchaus nicht (38), die Q dagegen sanken sehr allmählich von 7 c.c. auf 3,5 c.c. wobei während der ganzen Zeit eine leichte Arrhythmie zu beobachten war.

Aus den beschriebenen Versuchen geht hervor, dass das Pilocarpin *den Hemmungsapparat* des ausgeschnittenen Froschherzens *stark erregt*, so dass auf diese Weise bei einer Konzentration von 1 : 1/2 M. eine starke Verlangsamung der P, bei einer Lösung von 1 : 20 T. sogar in kurzer Zeit ein Stillstand der Herztätigkeit eintritt. Als bester Beweis für die Abhängigkeit der Verlangsamung der P von der Pilocarpinwirkung auf den intrakardialen Hemmungsapparat dient das Fehlen der Verlangsamung der P am vorher atropinisierten Herzen und ausserdem der Umstand, dass alle durch das Pilocarpin hervorgerufenen Erscheinungen sogleich verschwinden auf Hinzufügung von Atropin zur Durchströmungsflüssigkeit.

Das Pilocarpin wirkt aber ausser auf den Hemmungsapparat, auch noch *auf den motorischen* Apparat des ausgeschnittenen Herzens. So wurde in Versuch 2 auf Normalflüssigkeit die Zahl der Herzkontraktionen vollkommen wieder hergestellt, wogegen ihre Stärke fast 0 blieb; folglich kann man diese Schwäche der Herztätigkeit nicht allein als Folge einer Erregung der Vagusendigungen erklären, sondern muss noch eine direkte schädliche Wirkung des Pilocarpins auf den motorischen Apparat vermuten. Hierbei verursachte das Pilocarpin augenscheinlich keine anatomischen Veränderungen des Herzens, sondern war nur physiologisch wirksam. Es bedurfte nur der Hinzufügung einer unbedeutenden Quantität von Atropin zur Normalflüssigkeit d. h. einer Lähmung des durch Pilocarpin herabgesetzten motorischen Apparates, worauf die Energie der Herzkontraktionen nicht nur schnell hergestellt wurde, sondern sogar die vor dem Versuch existierende bedeutend übertraf. Das Auftreten der Peristaltik der Ventrikel, wie auch überhaupt der Arrhythmie dient ebenfalls als Beweis einer direkten Wirkung des Pilocarpins auf den motorischen Apparat des Herzens, weil die Entstehung der Peristaltik kaum durch eine Erregung, eine Lähmung oder Paralysis der Vagusendigungen erklärt werden kann.

Eine Verbesserung der Herztätigkeit am ausgeschnittenen Froschherzen auf Pilocarpin habe ich nicht beobachtet.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Das Herz eines Kaninchens.

a) Bei einer Pilocarpin-Lösung von **1 : 1 M.** trat im Lauf von 2 Min. eine Verlangsamung der P von 136 auf 120 ein. Auf Normalzirkulation erholten sich die P auf 134 (4 Min.).

b) Eine Lösung von **1 : 1/2 M.** ergab nach 4 Min. eine Verlangsamung der P auf 110. Auf Normalzirkulation erholten sich die P bis auf 134 (7 Min.)

c) Bei einer Lösung von **1 : 1/3 M.** trat nach 3 Min. eine Verlangsamung der P auf 100 ein, dann stiegen die P nach weiteren 3 Min. auf 108. Nach Normalzirkulation erholten sich die P auf 132 (4 Min.).

d) Eine Lösung von **1 : 1/5 M.** zeigte im Lauf von 4 Min. eine Verlangsamung der P auf 72, eine Schwäche der Herzkontraktionen und eine Arrhythmie; nach weiteren 3 Min. waren die P = 86. Auf Normalzirkulation erholten sich die P auf 112 (11 Min.).

Dieser Versuch demonstriert klar die Wirkung kleiner Pilocarpindosen auf das Kaninchenherz. Von den schwächsten Konzentrationen 1 : 1 M. angefangen bis zu 1 : 1/3 M. inklusive verursacht das Pilocarpin nur eine schwache Erregung des Hemmungsapparates, welche zudem auf Normalzirkulation schnell verschwindet (eine reaktive Beschleunigung der P beobachtete ich nicht). Nur Konzentrationen des Pilocarpin von 1 : 1/5 M. rufen eine starke und nicht schnell vorübergehende *Erregung des Hemmungsapparates des ausgeschnittenen Herzens* hervor.

Versuch 2.

Ich bediente mich bei diesem Versuch des Herzens eines Kaninchens und einer Pilocarpin-Lösung von **1 : 100 T.** und fand nach 2 Min. eine Verlangsamung der P. des Herzens von 124 auf 100. Nach Einführung durch die Verbindungskanüle von 1/2 mgr. Kurarin erholten sich die P sogleich auf 126, verlangsamten sich aber wieder sogleich auf 104. Ein wiederholtes Einführen durch die Kanüle von 1/2 milligr. Kurarin verursachte eine starke Beschleunigung der P auf 178. Auf ein hierauf folgendes Durchströmen durch das Herz von Normalflüssigkeit fingen die Kontraktionen an, sich allmählich zu verlangsamen, wurden schwächer und unregelmässig.

Versuch 3.

Ich benutzte das Herz einer Katze, welches vorher wiederholt der Wirkung von Muskarin ausgesetzt war, und zuletzt auf eine Konzentration von Muskarin 1 : 33 T. fast nicht mehr reagierte. Eine Pilocarpin-Lösung von **1 : 40 T.** rief im gegebenen Fall eine starke Verlangsamung der P im Lauf von 5 Min. von 160 auf 68 hervor und ausserdem wurde die Herztätigkeit reguliert und verstärkt. Nach Einführung durch die Kanüle von 1/2 milligr. Atropin trat augenblicklich ein Steigen der P auf 103 ein, jedoch nach

4 Min. waren die P nur 88—92. Nach Durchströmung von Normalflüssigkeit besserte sich die Herztätigkeit schnell und die P stiegen auf 140, jedoch verlangsamten sie sich hierauf wieder und hielten sich 10 Min. lang ungefähr auf 108.

Versuch 4.

Ein wiederholtes Durchströmen einer Pilocarpin-Lösung von 1 : 100 T. durch das im vorigen Versuch benutzte Herz ergab nach 10 Min. eine Verlangsamung der P auf 52 (von 108), eine Abschwächung der Kontraktionen und eine Arrhythmie. Auf Normalflüssigkeit stiegen die P nur auf 92, dagegen verschwand die Arrhythmie.

Versuch 3 beweist klar, dass der lange Zeit der Wirkung von Muskarin ausgesetzte intrakardiale Hemmungsapparat auf eine sehr starke Konzentration desselben zuletzt nicht desshalb nicht mehr reagiert, weil er gelähmt ist, sondern nur weil er die Empfindlichkeit für Muskarinreize verloren hat, denn von einem derselben Gruppe angehörigen andern Gifte, dem Pilocarpin, wird der Hemmungsapparat sogleich in einen Zustand stärkster Erregung versetzt. Oder sollten diese Gifte möglicherweise auf verschiedene Teile des intrakardialen Hemmungsapparates wirken?

Aus Versuch 4 sieht man die *lähmende Wirkung* des Pilocarpin *auf den motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter.

Versuch 5.

Ich nahm das Herz einer Katze, dessen Hemmungsapparat durch Tra Digitalis paralysiert war und liess unmittelbar darauf eine Pilocarpin-Lösung von 1 : 20 T. durchströmen, was fast keine Resultate ergab.

Die hier kurz wiedergegebenen Versuche stellen fest, dass *das Pilocarpin auf das ausgeschnittene Herz der Warmblüter ebenso wirkt als auf das Froschherz, nämlich es erregt den intrakardialen Hemmungsapparat und lähmt den motorischen.*

XXV. — MUSKARIN.

A) *Das Froschherz.*

α) *Muscarinum artif.* (GRÜBLER).

Versuch 1.

Auf eine Muscarin-Lösung von 1 : 1 $^1/_2$ M. trat nur eine Verlangsamung der P von 52 auf 42 ein. Als ich nach 6 Min. 1 milligr. Atropin zum Gift hinzufügte, so trat fast keine Beschleunigung der P auf (P = 44), d. h. das Muskarin übte in obiger Lösung keine besonders erregende Wirkung auf den intrakardialen Hemmungsapparat aus.

Versuch 2.

a) Auf eine Lösung von 1 : 800 T. trat nach 2 Min. eine Verlangsamung der P von 46 auf 28 ein, während Q von 8 auf 5 c.c. sank, dabei erweiterten sich die Vorhöfe stark und der Herzventrikel befand sich fast die Zeit über in der Diastole, weil die Systole



eine unvollkommene war; nach 4 Min. jedoch gelangte das Herz zu seinem früheren Zustand (P = 44, Q = 8,1 c.c.).

b) Bei Durchströmung einer Muskarin-Lösung von **1 : 400 T.** durch dasselbe Herz änderten sich im Lauf von 8 Min. die Funktionen desselben fast garnicht.

c) Ein unmittelbar hierauf folgendes Durchströmen von Konzentrationen **1 : 200 T.** und **1 : 130 T.** ergab im Lauf von 7 Min. eine allmähliche Verlangsamung der P auf 34 und ein Sinken der Q auf 3 c.c. Diese Veränderung der Herztätigkeit hängt von einer Ermüdung des Herzens und Erschlaffung des motorischen Apparates desselben, nicht aber von einer Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates ab, was durch die Resultatlosigkeit bei Durchströmen von Normalflüssigkeit durch das Herz, sowie bei Hinzufügung von Atropin bewiesen wird.

Versuch 3.

Eine Muskarin-Lösung von **1 : 400 T.** ergab an einem atropinisierten Herzen keine Veränderungen.

Versuch 4.

Auf das Durchströmen einer Lösung von **1 : 100 T.** entstand nach 5 Min. eine Verlangsamung der P von 38 auf 30 und ein Sinken der Q von 6,1 auf 4,6 c.c.; hierauf trat eine Beschleunigung der P und Steigen der Q ein, ein Zustand der auch blieb nach unmittelbar darauf folgendem Durchströmen einer noch stärkeren Lösung von **1 : 50 T.**

Versuch 5.

a) Eine Lösung von **1 : 5 M.** ergab im Lauf von 4 Min. nur ein Sinken der Q von 4,8 auf 4 c.c.

b) Ein unmittelbar darauf folgendes Durchströmen mit einer Lösung von **1 : 2 1/2 M.** verursachte ein Steigen der Q. Anwendung von Normalflüssigkeit blieb ohne Erfolg.

c) Eine Lösung von **1 : 1 2/3 M.** zeigte keine Wirkung.

d) Auf ein unmittelbar darauffolgendes Durchströmen mit einer Lösung von **1 : 100 T.** im Lauf von 9 Min. entstand eine geringe Verlangsamung der P (30—26) und ein Sinken der Q (4,8—2,5 c.c.); wobei hauptsächlich die Systole des Ventrikels abgeschwächt war. Auf Normalzirkulation trat ein Steigen der Q auf 4,5 c.c. ein.

e) Zuletzt liess ich eine Lösung von **1 : 10 T.** durchströmen, welche nach 3 Minuten einen Herzstillstand in der Diastole hervorrief. Nach Hinzufügung von Atropin (2 mgr.) zu derselben Lösung von Muskarin erholte sich die Herztätigkeit (P = 30, Q = 3 c.c.).

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Muskarin der Fabrik Grübler eine schwache, aber charakteristische Wirkung hat. Uebrigens kann die Ursache hievon z. T. darin liegen, dass das Präparat verdorben war, denn es zersetzt sich ungemein schnell. Ein typischer Herzstillstand in der Diastole trat nur auf sehr starke Konzentrationen (1 : 10 T.) ein, wogegen schwache Lösungen zuweilen nur eine Verlangsamung der P hervorriefen. Jedenfalls ist eine erregende Wirkung dieses Muskarinpräparates auf den intrakardialen Hemmungsapparat sicher vorhanden.

β) *Muscarinum hydrochloricum*(1).

Versuch 6.

Eine Lösung von 1 : 75 T. ergab im Lauf von 13 Min. ein allmähliches Fallen der Q von 4 c.c. auf o und eine Verlangsamung der P von 36 auf 20. Auf Hinzufügung von Atropin stiegen die Q auf 3,6 c.c., die P dagegen auf 26. Eine Beimischung von Kurarin blieb erfolglos.

Versuch 7.

Bei einer Lösung von 1 : 80 T. trat nach 10 Min. eine Verlangsamung der P von 24 auf 16 ein und Q sank von 8,4 auf 2,7 c.c. Nachdem ich das Äussere des Herzens mit 4 Tropfen einer 0,1 % Atropin-Lösung befeuchtet hatte, wurden seine Kontraktionen sogleich bedeutend besser, und nach 7 Min. hatte sich die Herztätigkeit vollkommen erholt. P. = 24, Q = 8 c.c.

Dieses Muskarin ergab also unter den gegebenen Versuchsbedingungen auffallender Weise eine stärkere Wirkung auf den motorischen Apparat des Herzens als auf den Hemmungsapparat, da die Abschwächung der Herzkontraktionen deutlicher hervortrat, als die Verlangsamung.

γ) Zum Vergleich der Resultate, versuchte ich noch *das frisch aus Pilzen gewonnene Muskarin*(2).

Versuch 8.

Nach 20 Min. trat eine Verlangsamung der P von 28 auf 12 und ein Sinken der Q von 4 c.c. auf o ein.

Versuch 9.

Dieser Versuch ergab fast dieselben Resultate.

Auf Anwendung der Muskarine β und γ trat also kein typischer Herzstillstand des Froschherzens in der Diastole ein, sondern nur eine Verlangsamung der P.

Da alle drei(3) von mir untersuchten Muskarine nicht vollkommen typisch wirkten, d. h. keinen völligen Reizungsstillstand in Diastole herbeiriefen, so nahm ich an, dass die Ursache hiervon nicht im Muskarin selbst, sondern in der Technik der Versuche liegt.

Zur Kontrolle meiner Voraussetzung spritzte ich 1 1/2 milligr. Muskarin. hydrochl. (Böhm) in die Regio lymphatica des rechten Schenkels eines Frosches, dessen Herz

(1) Dieses Praeparat erhielt ich aus dem Laboratorium des Geheimrat R. Böhm durch die Liebenswürdigkeit von Professor W. Straub.

(2) Erhalten von Prof. Kobert; Konzentration nicht bekannt, aber gering.

(3) Leider hatte während der Zeit meiner Versuche die Fabrik Merck kein Muskarin vorrätig; dieses Muskarin soll, wie es heisst, vollkommen typisch wirken.

vorher freigelegt worden war, ein; sogleich trat eine Verlangsamung der P ein, wobei die Systole allmählich schwächer wurde, und das Herz sich die meiste Zeit in der Diastole befand; 5 Min. später stand das Herz dauernd still in starker Diastole.

Um eine Teilname des Zentralnervensystems am Stillstand zu beseitigen, trennte ich den Kopf des Frosches ab und zerstörte mit einer Sonde das Rückenmark; jedoch blieb der Herzstillstand bestehen. Nach Aufträufelung von 2 Tropfen einer 0,5 % Kurarin-Lösung, blieb der Herzstillstand immerhin bestehen. Nach Aufträufelung von 2 Tropfen einer 0,1 % Atropinlösung fing das Herz nach 1/2 Min. an stark und schnell zu pulsieren und nach 10 Min. waren die P = 44.

Es geht also aus diesem Versuch hervor, dass das Muskarin (Böhm) am nicht ausgeschnittenen Froschherzen einen typischen Stillstand desselben in der Diastole hervorrufen kann und zwar infolge einer Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates; folglich beruht die Ursache des Nichteintretens eines Herzstillstandes beim ausgeschnittenen Herzen in der Technik des Versuchs und nicht im Muskarin selbst.

Derselbe Versuch beweist, dass das Atropin diejenigen Teile des Hemmungsapparates des Froschherzens paralysiert, welche durch das Muskarin erregt werden; das Kurarin dagegen scheint bei äusserlicher Anwendung die übrigen Teile desselben zu paralysieren. Denselben Versuch mit freigelegtem Froschherzen stellte ich mit dem Muskarin von Grübler an, erzielte aber keinen Herzstillstand, sondern nur eine Verlangsamung der P von 52 auf 36, und das erst nach 23 Min. Die mit diesem Präparat am ausgeschnittenen Froschherzen erhaltenen Misserfolge, müssen also ausser in der Technik des Versuches, auch noch in der Zersetzung des Präparates gesucht werden, welches zu den Versuchen nicht gleich nach Erhaltung desselben aus der Fabrik angewandt wurde.

Somit beruht die Wirkung des Muskarin am ausgeschnittenen Froschherz, welche bei Anwendung des Williams'schen Apparates beobachtet wird, in einer *Erregung des sogenannten intrakardialen Hemmungsapparates*, den sich bekanntlich die einen als Ganglienzelle, die anderen muskulär vorstellen, und möglicherweise in einer Depression des motorischen Apparates, was *in einer Verlangsamung der Pulsationen* (selten Stillstand in der Diastole) und in einem Sinken der Quantität seinen Ausdruck findet, wobei die Kontraktionen des Herzmuskels während des Systole kleiner werden, die Erweiterung dagegen während der Diastole zunehmen. Auf sehr starke Konzentrationen von Muskarin kann zuweilen ein Stillstand des ausgeschnittenen Herzens in Diastole eintreten.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

α) *Muscarinum artif.* (GRÜBLER) (1).

Versuch 1.

Das Herz einer jungen Katze.

a) Auf eine Muskarin-Lösung von **1 : 1 M.** erfolgte in der ersten Min. eine starke Verlangsamung der P von 160 auf 126; im Lauf der nächsten 2 Min. beobachtete ich eine leichte Arrhythmie, eine Verlängerung der Diastole und eine Verlangsamung der P auf 100; dieser Zustand hielt im Lauf von 4 Min. an. Ein Durchströmen von Normalflüssigkeit im Lauf von 10 Min. konnte die P kaum verbessern (P = 106).

b) Durch dasselbe Herz liess ich eine Muskarin-Lösung von **1 : 1 M.** im Lauf von 14 Min. durchströmen, wobei sich die P auf 76 verlangsamten. Auf Normalflüssigkeit erholten sich die P im Lauf von 5 Min. auf 108.

c) Eine Lösung von **1 : 1/2 M.** ergab im Lauf von 11 Min. keine Resultate.

d) Eine Lösung von **1 : 1/5 M.** blieb im Lauf von 4 Min. resultatlos: das Herz pulsierte regelmässig, stark und ebenso schnell. Auf Normalflüssigkeit im Lauf von 2 Min. blieb derselbe Zustand.

e) Eine Lösung von **1 : 1/10 M.** hatte im Lauf von 6 Min. dieselben Erfolge. Auf Normalflüssigkeit beschleunigten sich die P plötzlich auf 136, auf welcher Zahl sie im Lauf von 8 Min. stehen blieben.

f) Eine Lösung von **1 : 50 T.** ergab nach 3 Min. eine Verlangsamung der P auf 110 und eine Arrhythmie. Auf Normalflüssigkeit im Lauf von 7 Min. beschleunigten sich die P auf 160.

g) Um zu bestimmen, ob die Beschleunigung der P von einer Lähmung des intrakardialen Hemmungsapparates abhängen, liess ich durch dasselbe Herz eine Muskarin-Lösung von **1 : 30 T.** durchströmen. Zuerst trat eine geringe Verlangsamung der P auf 148 und eine Arrhythmie ein, doch nach 2 Min. waren die P wieder 160 und blieben so im Lauf von 4 Min. Auf Normalflüssigkeit veränderte sich die Herztätigkeit nicht.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Muskarin keine kumulative Wirkung hat; im Gegenteil erfordert der durch Muskarin erregte intrakardiale Hemmungsapparat zu einer weiteren Erregung eine grössere Dosis von Muskarin. Anfänglich erzielte ich auf wiederholtes Durchströmen von kleinen Muskarin-Dosen keinen besonderen Effekt, weil der intrakardiale Hemmungsapparat die Zeit über sich in einem gewissen Erregungszustand befand und auf kleine Schwankungen der Konzentration desselben Erregers fast unempfindlich war. Auf starke Dosen Muskarin (GRÜBLER) erhielt ich zuletzt jedoch einigen Effekt.

---

(1) Wurde angewandt bald nach Erhalten aus der Fabrik.



β) *Muscarinum hydrochl.*

Versuch 2.

Das Herz eines Kaninchens. P = 116.

a) Auf eine Muskarin-Lösung von **1 : 200 T.** trat plötzlich ein Herzstillstand ein (siehe Kurve N° 98), und nach 1 Min. stellten sich sehr schwache Kontraktionen 36 in der Min. ein. Nach Einführung durch die Verbindungskanüle von 1 1/2 milligr. Kurarin beschleunigten sich die P sogleich auf 160 ungeachtet dessen, dass dieselbe Muskarin-Lösung durchströmte (siehe Kurve N° 99). Auf Normalflüssigkeit war P = 120.

b) Eine Lösung von **1 : 500 T.** verlangsamte sogleich die Pulsation auf 76, auf welcher Zahl sie sich im Lauf von 4 Min. hielt. Ich führte durch die Kanüle 1/2 milligr. Kurarin ein, worauf sich die P plötzlich wieder auf 160 beschleunigten. Auf Normalzirkulation waren die P anfänglich 120, aber nachher dauernd 160.

c) Um zu prüfen, ob diese Beschleunigung der P von einer Lähmung des Hemmungsapparates abhängt, liess ich wiederholt eine Muskarin-Lösung von **1 : 800 T.** durchströmen. Wieder trat eine Verlangsamung der P von 160 auf 96 auf, was ein Beweis davon ist, dass der intrakardiale Hemmungsapparat nicht gelähmt war; eine geringere Verlangsamung der P ist wahrscheinlich nur durch eine schwächere Konzentration des Muskarin zu erklären.

Nach Einführung durch die Kanüle von 1/2 milligr. Kurarin erhielt ich ungeachtet eines gleichzeitigen Durchströmens einer Muskarin-Lösung eine starke Beschleunigung der P, nämlich auf 200 in der Min. und eine Arrhythmie. Diese Beschleunigung sowohl, als auch die Arrhythmie verschwanden nicht auf das Durchströmen von Normalflüssigkeit durch das Herz im Lauf von 1 hin.

Es gelang mir somit, in diesem Versuch die typische Wirkung des Muskarins zu beobachten, d. h. *einen kurz andauernden Herzstillstand in der Diastole mit darauffolgender starker Verlangsamung der Pulsation, was von einer starken Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates durch Muskarin abhängt.* Das Kurarin paralysiert bei Einführung in die Koronargefässe die Wirkung des Muskarin vollkommen, da es nicht nur eine Erholung der P, sondern auch eine starke Beschleunigung derselben bewirkt.

XXVI. — NIKOTIN.

A) *Das Froschherz.*

α) *Nicotinum hydrochl. cryst. alb.* (MERCK).

Versuch 1.

a) P = 46, Q = 7,5 c.c. Ich benutzte eine Nikotin-Lösung von **1 : 100 T.**, worauf nach 2 Min. eine Verlangsamung der P auf 38 und ein Sinken der Q auf 4,7 c.c. eintrat; dementsprechend stellten sich eine Schwäche der Kontraktionen der Ventrikel des Herzens und eine Erweiterung der Vorhöfe ein. Hierauf beobachtete ich eine allmähliche



Beschleunigung der P und ein Steigen der Q, eine Verstärkung der Systole(1) und ein Zusammenschrumpfen der Vorhöfe; nach 4 Min. waren die P = 52, die Q = 9 c.c. d. h. grösser als normal. So war das Herz 4 Min. lang tätig, worauf ich Normalflüssigkeit durchströmen liess : P = 46, Q = 8,8 c.c.

Hieraus ist ersichtlich, *dass das Nikotin anfänglich den intrakardialen Hemmungsapparat erregte, worauf eine Lähmung desselben eintrat.* Dann aber wirkte es wahrscheinlich ausserdem *auch auf den motorischen Apparat,* und zwar günstig, da die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens auf eine Wirkung von Nikotin besser wurde, als sie normal war.

b) Um die Frage zu entscheiden, ob der intrakardiale Hemmungsapparat wirklich gelähmt war, liess ich noch einmal eine Nikotin-Lösung in stärkerer Konzentration, nämlich **1 : 50 T.** durchströmen. Weil im Lauf von 8 Min. die P sich fortwährend auf 46 hielten, so war also der Hemmungsapparat nicht mehr erregbar. Die Wirkung des Nikotin auf den motorischen Apparat dagegen trat ein und äusserte sich in einer Peristaltik des Ventrikels, in einer Erweiterung der Vorhöfe und in einem Sinken der Q auf 7 c.c. Diese Veränderungen des motorischen Apparates waren wahrscheinlich konstante, weil auf Normalzirkulation die Herztätigkeit nicht gebessert wurde, sondern sich progressiv verschlechterte (P = 40, Q = 6,4 c.c.).

Nikotin in einer Konzentration von 1 : 100 T. kann also *die Tätigkeit* des ausgeschnittenen Froschherzens *etwas verstärken,* wogegen eine Konzentration von 1 : 50 T. dieselbe *abschwächt.*

c) Ich liess weiter Lösungen von Nikotin in Konzentrationen von **1 : 25 T.** bis **1 : 8 T.** 20 Min. lang durchströmen, worauf eine allmähliche Abschwächung der Herztätigkeit eintrat, die sich in einem Sinken der Q auf 2 c.c. und der P auf 36 äusserte. Der Hemmungsapparat war hierbei durchaus nicht beteiligt, da die Hinzufügung von Atropin zur Durchströmungsflüssigkeit die früheren Erscheinungen durchaus nicht veränderte.

Normalflüssigkeit verbesserte die Herztätigkeit wenig, Strophanthin dagegen merklich (Q = 4,6 c.c.).

Versuch 2 und 3.

Eine Lösung von **1 : 10 T.** bezw. eine solche von **1 : 5 T.** ergaben nichts neues; ganz besonders bewirkten sie anfänglich keinen Herzstillstand, sondern nur ein allmähliches Sinken der Q und P. Es ist möglich dass *starke Konzentrationen* von Nicotin. hydrochl. nur *auf den motorischen Apparat des Herzens* eine Wirkung ausüben.

β) *Nicotinum tartaricum cryst.* (MERCK).

Versuch 4.

Eine Lösung von **1 : 10 T.** verursachten nur eine Verbesserung der Herztätigkeit, dagegen trat auf eine Lösung von **1 : 5 T.** sogleich ein Stillstand der Ventrikel in der

(1) Bei Einstellung der Durchströmung bleibt der Ventrikel in einem stark kontrahierten Zustand.



Diastole ein, wogegen die Vorhöfe 45 mal in der Minute pulsierten; nach 2 Min. fing auch der Ventrikel schwach zu pulsieren an (42). Auf Normalflüssigkeit wurde die Herztätigkeit vollkommen wieder hergestellt.

Es war dieses also ein für das Nikotin typischer *diastolischer Herzstillstand,* der von einer *starken Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates* abhängt.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Nicotinum hydrochl. cryst. (MERCK).

Versuch 1.

Am Herzen einer Katze rief eine Lösung von 1 : **100 T.**, die ich im Lauf von 5 Min. durchströmen liess, anfänglich plötzlich eine bedeutende Beschleunigung der P von 104 auf 140 und eine Verstärkung der Energie der Herzkontraktionen hervor, darauf stellte sich eine sehr allmähliche Verlangsamung der P auf 82 ein; auf Normalflüssigkeit wurde die Herztätigkeit nicht wieder hergestellt.

Versuch 2.

Am Herzen eines Kaninchens fand ich auf ein 5 Min. lang dauerndes Durchströmen einer Lösung von 1 : **100 T.** anfänglich eine Beschleunigung der P von 88 auf 112 und eine Verschärfung der Herzkontraktionen, worauf eine Verlangsamung der P auf 90 und eine Arrhythmie eintrat.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass ein und dieselbe Konzentration von Nikotin am ausgeschnittenen Herzen sowohl der Fleisch- als auch der Grasfresser ein und dieselben Wirkungen hervorrufen kann, nämlich bei fehlender Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates eine Abschwächung des motorischen Um mich über die Wirkung des Nikotins auf die Frequenz der Herzkontraktionen zu orientieren, stellte ich eine Reihe von Versuchen an atropinisierten Herzen an, d. h. ich schloss auf solche Weise eine Teilnahme der intrakardialen Endigungen der Nn. vagi aus.

Versuch 3.

Das atropinisierte Herz eines Kaninchens zeigte auf eine 5 Min. lang durchströmende Lösung von 1 : **100 T.** ganz dieselben Erscheinungen, wie auch früher, nämlich : anfänglich eine Beschleunigung der P von 68 auf 92 und dann eine allmähliche Verlangsamung auf 48.

Versuch 4.

Das atropinisierte Herz eines gefallenen Kaninchens zeigte bei einer Lösung von 1 : **100 T.** fast dasselbe + eine Vergrösserung der Amplitude. Siehe Kurve N° 109.

Versuch 5.

Am Herzen eines Kaninchens, das auf Eis gelegen, fand ich bei einer Lösung von 1 : **50 T.**, 7 Min. lang durchgelassen, anfänglich eine Beschleunigung der P von 104

auf 200, sodann eine allmähliche Verlangsamung auf 100 und eine starke Abschwächung der Kontraktionen. Auf Normalflüssigkeit und Massage wurde die Herztätigkeit nicht besser.

Versuch 6.

Das nicht atropinisierte geschwächte Herz einer alten fetten Katze ergab nach 6 Min. langer Durchströmung einer Lösung von **1 : 50 T.** anfänglich eine Verbesserung der Herztätigkeit und eine Beschleunigung der P von 72 auf 128 (siehe Kurve № 105), dann eine Abschwächung und Verlangsamung der P auf 28 und nach einer Min. einen Herzstillstand.

Auf solche Weise bestätigten die von mir angestellten veränderten Versuche die früher erhaltenen Resultate, nämlich ein Fehlen der zu Anfang eintretenden Verlangsamung der P, d. h. einer Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates; statt dessen trat eine anfängliche Beschleunigung der P mit Verstärkung der Kontraktionen und eine darauffolgende Verlangsamung der P und Abschwächung der Herztätigkeit, sogar bis zum Stillstand desselben ein, was wahrscheinlich von einer direkten Wirkung des Nikotins auf den motorischen Apparat des Herzens abhängt. Ausserdem beobachtete ich eine Verbesserung des Flüssigkeitstroms in den Koronargefässen, d. i. Q. wird grösser.

In Anbetracht des soeben Gesagten, stieg in mir der Gedanke auf, ob schwache Konzentrationen von Nikotin die Herztätigkeit etwa verstärken würden; ich stellte deshalb folgenden Versuch an.

Versuch 8.

Ich benutzte das geschwächte, nicht regelmässig pulsierende Herz einer Katze und eine Nikotin-Lösung von **1 : 200 T.** Im Lauf von 6 Min. hatte sich die Zahl der Kontraktionen durchaus nicht geändert, dagegen war eine bedeutende Veränderung in der Herzaktion eingetreten, nämlich: die Arrhythmie schwand und die Amplitude vergrösserte sich fast um das 3 fache. Siehe Kurve № 102. Das Nikotin kann also bei direkter Wirkung desselben auf das Herz in kleinen Dosen die geschwächte Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens regulieren und heben.

Versuch 9.

Um die Wirkung einer toxischen D sis von Nikotin zu beobachten, liess ich auf das unregelmässig pulsierende ausgeschnittene Herz einer Katze eine Nikotin-Lösung von **1 : 10 T.** im Lauf von 5 Min. einwirken. Anfänglich verbesserte sich der Rhythmus und die Amlitude stieg um das Doppelte (siehe Kurve 107); hierauf fing die Amplitude allmählich zu sinken an. Die Pulsation wurde nicht beschleunigt, sondern fing an sich allmählich zu verlangsamen. Augenscheinlich ist also eine Lösung von 1 : 10 T. Nikotin für das ausgeschnittene Herz der Warmblüter eine toxische.

Bei Zusammenstellung der Versuche am ausgeschnittenen *Froschherzen* und demjenigen *der Warmblüter*, sehen wir *in der Wirkung des Nikotins einen grossen Unterschied.*



Am Froschherz äussert sich die Wirkung schwacher Nikotin-Konzentrationen in erster Linie und hauptsächlich auf den intrakardialen Hemmungsapparat (zuerst Erregung und dann Lähmung desselben). Am Herzen der Warmblüter dagegen bleibt bei direkter Wirkung des Nikotins der intrakardiale Hemmungsapparat bei Seite (1); es reagiert hauptsächlich der motorische Apparat, indem anfänglich eine Erhöhung, dann eine Erschlaffung und bei starken Konzentrationen sogar eine Lähmung der Herzaktion eintritt; ausserdem wird gewöhnlich der Rhythmus reguliert. Die fast regelmässig beobachtete Beschleunigung der P am Anfang der Nikotinwirkung muss als erregende Wirkung desselben auf den Beschleunigungsapparat des ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter aufgefasst werden.

Auf solche Weise kann das Nikotin in Anbetracht seiner direkten Wirkung auf das Herz nicht mit dem Pilocarpin, Arecolin und anderen völlig gleich gestellt werden.

XXVII. — ACONITINUM CRYST. (Gehe) (2).

a) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Eine Lösung von 1 : 1 1/2 M. Akonitin rief im Lauf von 7 Min. an der Herztätigkeit keine Veränderungen hervor.

Versuch 2.

Eine Lösung von 1 : 750 T., im Lauf von 19 Min. angewandt, ergab anfänglich eine bedeutende Verschärfung der Systole und dementsprechend ein Steigen der Quantität von 6 auf 7,5 c.c., und dann ein Aufhören der Pulsation der Vorhöfe, eine Peristaltik des Ventrikels und eine doppelte Kontraktion desselben (P = 56 oder 28), wobei die zweite Kontraktion immer bedeutend schwächer war, als die erste; im gleichem Verhältniss hiemit sanken plötzlich auch die Q auf die Hälfte (3,9 c.c.) und zuletzt trat ein Herzstillstand ein. Ein lange währendes Durchströmen des Herzens mit Normalflüssigkeit blieb resultatlos, während das Durchströmen einer Lösung von Strophanthinum puriss. in einer Konzentration von 1 ; 100 T. bald eine normale Herztätigkeit hervorrief.

Das Akonitin ruft also auf das ausgeschnittene Froschherz schon in sehr verdünnter Lösung eine toxische Wirkung hervor, wobei es auf die intrakardialen Endigungen der Nervi vagi keine erregende Wirkung ausübt; eine Verlangsamung der Pulsation beobachtete ich nicht. Stro-

(1) Bei Versuchen mit Nikotin auf ganze Tierkörper, wirkt dasselbe möglicher Weise auf den Nerv. vagus zentral.

(2) Gelöst in destilliertem Wasser, welches mit Salzsäure soweit angesäuert ist, um die Base zu lösen.

phanthin kann demnach den auf Akonitin eintretenden Herzstillstand vollkommen beseitigen und regelmässiges Schlagen wieder herstellen.

Versuch 3.

Eine Lösung von 1 : 500 T. ergab nach 12 Min. eine geringe Beschleunigung der P (34—30), eine bedeutende Verstärkung der Systole und eine Verkleinerung der Diastole des Ventrikels, eine Verbreiterung und einen Stillstand der Pulsation der Vorhöfe; dann eine Peristaltik und Stillstand des Ventrikels in der Systole. Ein Steigen der Q beobachteteich nicht. Auf Anwendung von Normalflüssigkeit oder Koffein wurde die Herztätigkeit nicht wieder hergestellt.

Die Verstärkung der Systole und die Verkleinerung der Diastole beweisen, dass das Akonitin *den Widerstand der Muskulatur des Froschherzens gegen das Ausgedehntwerden verstärkt,* oder, was dasselbe ist, *die Erweiterungsfähigkeit desselben verringert.*

Die *Peristaltik* des Ventrikels nach Akonitin ist eine ganz besondere, die ich bei keinem andern von mir untersuchten Präparat beobachtet habe, nämlich : *Der Ventrikel nimmt die Form einer Maulbeere* an, d. h. er ist scheinbar bedeckt mit kleinen kugelformigen Erhöhungen. Sie treten auf und verschwinden auch wieder; ihr Auftreten fällt gewöhnlich mit der Diastole des Ventrikels zusammen.

Versuch 4.

Auf eine Lösung von 1 : 100 T. beobachtete ich im Lauf von 8 Min. eine bedeutende Verstärkung der Systole des Ventrikels, eine Verkleinerung der Diastole, eine geringe Beschleunigung der P (48—60), dieselbe charakteristische Peristaltik des Ventrikels und einen Herzstillstand in der Systole. Normalflüssigkeit und eine Atropin-Lösung von 1 : 50 T. konnten die Herztätigkeit nicht wieder herstellen.

Versuch 5.

Auf eine Lösung von Akonitin + Atropin aa in einer Konzentration von 1 : 50 T. wurde im Lauf von 6 Min. die Systole des Ventrikels stärker; nach weiteren 2 Min. trat eine Beschleunigung der P auf 52 (von 35) ein, dann eine starke Peristaltik und ein Stillstand des Ventrikels; die Vorhöfe pulsieren weiter 78 Mal in der Min. Bei Durchströmung mit Normalflüssigkeit beobachtete ich die Zeit über eine starke Peristaltik des Ventrikels, sodass die einzelnen Kontraktionen desselben nicht zu zählen waren.

In diesem Versuche traten dieselben Erscheinungen auf, wie in dem vorhergehenden, ungeachtet der gleichzeitigen Anwendung von Atropin, was eine Teilnahme der Vagusendigungen hier ausschliesst.

Auf Grund der angeführten Versuche darf man folgendes annehmen :

An den Erscheinungen, die nach Akonitin beobachtet werden, *haben die intrakardialen Endigungen der Nn. vagi* nach meinen Versuchen im Gegen-



satz zu anderen Autoren wahrscheinlich *keinen Anteil*, weil das Atropin das durch Akonitin hervorgerufene Bild bei mir nicht veränderte.

Der beobachtete *Herzstillstand ist keine endgültige Lähmung des Herzmuskels*, weil Strophanthin die Herztätigkeit vollkommen wieder herstellt.

Er bleibt uns folglich nur übrig alles als direkte Wirkung des Akonitins *auf die motorischen Apparate des Froschherzens* zu erklären : *Die Verstärkung der Systole* hängt wahrscheinlich von einer direkten *Erregung* derselben durch Akonitin, der *Stillstand* von ihrer *Depression* ab; die charakteristische, interessante *Peristaltik* des Ventrikels entsteht vielleicht durch eine *partielle Schwächung* der motorischen Apparate durch Akonitin

Strophanthin erregt den durch Akonitin untätig gemachten Herzmuskel, welcher deshalb anfängt sich wieder zu kontrahieren (Versuch 2). Wenn dem so ist, so vermag das Koffein folglich den Herzmuskel zur Tätigkeit nicht anzuregen. (Vers. 3.)

Wenn aber die motorischen Apparate als Ganglien gedacht werden und das Akonitin sie nicht nur schwächt, sondern endgültig gänzlich lähmt, so folgt aus meinen Versuchen, dass das Herz auch ohne diese Nervenganglien ausgezeichnet pulsieren kann. Bekanntlich giebt es hervorragende Physiologen, welche die Gangliennatur der motorischen Apparate des Herzens ganz in Abrede stellen. Ich stimme diesen bei.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Ich benutzte das Herz einer Katze und eine Akonitin-Lösung von 1 : 20 T., die im Lauf von 5 Min. auf das Herz keine Wirkung hatte.

Versuch 2.

Am Herzen einer alten Katze beobachtete ich auf eine Lösung von 1 : 10 M. nach 8 Min. eine allmählich stark zunehmende Beschleunigung der Pulsation von 100 auf 200 und eine Arrhythmie.

Bei Durchströmung von Normalflüssigkeit waren die P = 204—192; auf Einführung durch die Kanüle von 1 milligr. Atropin beschleunigten sich die P auf 240; bei weiterer Durchstömung von Normalflüssigkeit fielen die P im Lauf von 7 Min. auf 194.

Dieser Versuch beweist auf jeden Fall, dass die auf Akonitin eintretende Beschleunigung der Herzpulsation in diesem Falle nicht von einer Lähmung der intrakardialen Endigungen des Nervus vagus abhängt, denn, wenn diese Endigungen gelähmt wären, so würde auf Atropin keine so starke Beschleunigung der Pulsation eintreten.

Versuch 3.

Das Herz einer jungen Katze zeigte bei einer Akonitin-Lösung von **1 : 10 M.** im Lauf von 9 Min. zuerst eine geringe Verstärkung der Herzkontraktion, sodann eine sehr allmähliche Beschleunigung der P von 90 auf 200 und eine Arrhythmie. Auf Normalzirkulation trat ganz allmählich eine Verlangsamung der P im Lauf von 6 Min. auf 124 ein; ein Hinzufügen von Atropin durch die Kanüle blieb resultatlos.

Versuch 4.

Am abgeschwächten Herzen einer Katze fand ich bei einer Lösung von **1 : 5 M** im Lauf von 10 Min. anfänglich eine unbedeutende Verstärkung der Herzkontraktion und eine Verlangsamung der P von 86 auf 66, darauf eine Abschwächung der Kontraktionen und eine allmähliche Beschleunigung der P auf 112; auf Durchströmen von Normalflüssigkeit beschleunigten sich die P in den ersten 2 Min. noch etwas (auf 120 — Nachwirkung), dann aber fingen sie an sich zu verlangsamen und es trat eine starke Arrhythmie ein.

Versuch 5.

Um die Ursache der anfänglich auftretenden Verlangsamung der Pulsation zu erklären, liess ich eine Akonitin-Lösung in derselben Konzentration (**1 : 5 M.**) im Lauf von 9 Min. durch ein stark atropinisiertes Herz eines Kaninchens durchströmen. Die Erscheinungen waren jedoch dieselben : anfänglich eine Verstärkung der Kontraktionen und eine Verlangsamung der P von 124 auf 108, dann eine Abschwächung der Kontraktionen und eine Beschleunigung der P auf 148; bei Durchströmen von Normalflüssigkeit stieg die Beschleunigung der P nach 2 Min. auf 192, worauf eine starke Arrhythmie « Wühlen und Wogen » und ein vollständiger Herzstillstand (Nachwirkung) eintrat. Auf eine Koffein-Lösung von 1 : 10 T. erzielte ich nicht einmal eine schwache Herztätigkeit, dagegen beobachtete ich schwache Kontraktionen auf Massage.

Nach diesem Versuch zu urteilen, hängt die zuweilen am Anfang der Akonitinwirkung auftretende Verlangsamung der Pulsation am ausgeschnittenen Herzen der Warmblüter nicht von einer Erregung der intrakardialen Endigungen der Nervi vagi ab, weil sie gerade so auch dann auftritt, wenn diese Endigungen durch Atropin paralysiert sind, sondern von einer direkten Wirkung des Akonitins auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens.

Versuch 6.

Das nach einer Strychninvergiftung absterbende Herz eines verendeten Kaninchens zeigte bei einer Akonitin-Lösung von **1 : 6/10 M.** anfänglich eine Beschleunigung der Pulsation der Ventrikel und Vorhöfe von 152 auf 200, worauf die Ventrikel stillstanden, die Vorhöfe dagegen noch einige Zeit sogar noch schneller — 232 in der Min. zu pulsieren fortsetzten.

Versuch 7.

Durch das mit verschiedenen Muskelgiften vergiftete Herz eines Kaninchens, welches nur noch 24 Kontraktionen in der Min. machte, liess ich eine Akonitin-Lösung



in einer Konzentration von 1 : 3/10 M. im Lauf von 15 Min. durchströmen und fand eine allmähliche Beschleunigung der P auf 200, ein Sinken der Amplitude, eine Arrhythmie « Wühlen und Wogen » während geraumer Zeit und endlich einen Herzstillstand. (Siehe Kurve No 112 *a* und *b*.)

Somit ist die am meisten charakteristische Erscheinung einer Akonitinwirkung auf das ausgeschnittene Herz der Warmblüter eine sehr *starke Beschleunigung der Pulsation*. Diese Beschleunigung beobachtet man unbedingt immer, sowohl am Herzen der Gras-, als auch der Fleischfresser, an frischen Herzen, wie an geschwächten und absterbenden, bei schwachen und auch bei starken Konzentrationen des Giftes, bei gelähmtem intrakardialem Hemmungsapparat, wie bei nicht gelähmten, bei stark geschwächtem Herzmuskel, wie bei frischem; mit einem Wort immer ohne Ausnahme und unter jeder Bedingung, während am lebenden ganzen Tieren umgekehrt eine starke Pulsverlangsamung, wohl durch zentrale Vagusreizung bedingt, eintritt.

Als einzig wahrscheinliche Erklärung dieser Beschleunigung der P in meinen Versuchen kann nur eine *direkte Wirkung des Akonitins auf die motorischen Ganglien bzw. die peripheren Nervenendigungen des Beschleunigungsapparates des ausgeschnittenen Herzens* angesehen werden. Zu Gunsten dieser Voraussetzung spricht unter anderem *das allmähliche Auftreten der Beschleunigung der P nach Akonitin und der Umstand, dass diese Beschleunigung nach Einstellen der Durchströmung mit Gift nicht schnell verschwindet; die Nachdauer der Erregung ist gerade für Nervenzellen und periphere Nervenendigungen charakteristisch.*

XXVIII. — COFFEINUM NATR.-BENZOIC. (GEHE).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Das Durchströmen einer Koffein-Lösung von 1 : 20 T. im Lauf von 7 Min. blieb fast resultatlos.

Versuch 2.

Durch dasselbe Herz liess ich im Lauf von 7 Min. eine Lösung von 1 : 10 T. durchströmen, worauf die Systole des Ventrikels energischer und länger, die Diastole und Pause kürzer wurden. Die Pulsation blieb unverändert, die Quantität stieg von 7 auf 8 c.c. Auf Normalflüssigkeit fiel die Quantität auf 6,4 c.c.

Versuch 3.

Bei einer Durchströmung durch dasselbe Herz einer Koffein-Lösung von 1 : 5 M. im Lauf von 15 Min. blieben die P die Zeit über unverändert, Q sank allmählich, die Vorhöfe erweiterten sich stark und es trat eine Arrhythmie und eine Peristaltik des Ventrikels auf. Nach Aufhören der Durchströmung bleibt der Ventrikel die Zeit über



in einem stark kontrahierten Zustand und die Peristaltik tritt noch deutlicher hervor. Zuletzt trat eine starke Schwäche der Herztätigkeit und ein Stillstand derselben ein. Durch Normalzirkulation war es nicht möglich eine einigermassen genügende Herztätigkeit wieder hervorzurufen.

Aus diesem Versuchen geht hervor, dass das Koffein *in mittlerer Konzentration keine Wirkung* auf das ausgeschnittene Froschherz ausübt; *in stärkerer* Konzentration verursacht es ein geringes Steigen der Quantität infolge *verstärkter Systole* des Ventrikels; in *sehr starker Konzentration* ruft das Koffein eine sehr schädliche Wirkung auf den motorischen Apparat des Herzens hervor, welche sich in einer *Schwäche,* einer *Arrhythmie,* einer *Peristaltik* des Ventrikels und fast völligem *Stillstand* der Herztätigkeit äussert. Hierbei blieb die *Zahl der Herzkontraktionen* in allen Versuchen *unverändert.*

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Das Herz eines Kaninchens zeigte auf eine Koffein-Lösung von **1 : 8 T.** im Lauf von 5 Min. fast keine Veränderung seiner Tätigkeit.

Versuch 2.

Das schwach pulsierende frische Herz eines Kaninchens zeigte auf eine Koffein-Lösung von **1 : 40 T.** im Lauf von 5 Min. nur eine geringe Beschleunigung der Pulsation (statt 140—160).

Versuch 3.

Am gut pulsierenden Herzen eines Kaninchens fand ich bei einer Koffein-Lösung von **1 : 40 T.** die P = 128. Nach einer Minute trat eine Beschleunigung der P auf 140 ein, dann verlangsamten sich die P auf 132, und es trat eine geringe Verstärkung der Herzkontraktionen ein.

Versuch 4.

Ich benutzte das Herz eines Kaninchens und eine Lösung von **1 : 20 T.** im Lauf von 6 Min., worauf eine kaum merkliche Verstärkung der Kontraktionen und eine Beschleunigung der P von 128 auf 148 eintrat. Auf Normalflüssigkeit waren die P = 136—140.

Ein wiederholtes Durchströmen einer Koffein-Lösung von **1 : 13 T.** im Lauf von 8 Min. hatte keine Wirkung. Auf Normalzirkulation verlangsamte sich die Pulsation auf 128.

Eine aufs neue durchgelassene Koffein-Lösung von **1 : 10 T.** rief sogleich eine Beschleunigung der P auf 140 hervor. (6 Min.)

Eine unmittelbar hierauf durchströmende Lösung von **1 : 5 T.** verursachte anfänglich eine Beschleunigung der P auf 156, dann eine Verlangsamung auf 116 und sogleich wieder eine starke Beschleunigung, eine Arrhythmie und einen Herzstillstand. Auf Normalflüssigkeit wurde die schwache Herztätigkeit allmählich wieder hergestellt.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass das Koffein in mittlerer Konzentration (1 : 80 T.) keine Wirkung auf das ausgeschnittene



Kaninchenherz ausübt, in starken Konzentrationen (1 : 40 T.) aber eine geringe Beschleunigung der P nach sich zieht. Nach vorhergegangener Wirkung sehr starker Konzentrationen (1 : 20 T—1 : 10 T.) kann eine Lösung von 1 : 5 T. eine starke Beschleunigung der P, ja sogar einen Herzstillstand hervorrufen.

Versuch 5.

Bei einem durch Strophanthin stark geschwächten, aber regelmässig pulsierenden Herzen eines Kaninchens fand ich bei einer Lösung von **1 : 20 T.** im Lauf von 3 Min. eine kleine Verlangsamung der P (146—123) und eine Arrhythmie in Form von doppelten Kontraktionen 64/128, von welchen die letzteren bedeutend schwächer waren.

Auf Normalflüssigkeit trat eine Beschleunigung der P, ungefähr auf 150, und eine Verbesserung des Rhythmus ein.

Nach einem wiederholten Durchströmen einer Koffein-Lösung von **1 : 20 T.** traten wieder doppelte Kontraktionen auf 75/150.

Versuch 6.

Das sehr erschlaffte und geschwächte Herz eines Kaninchens zeigte bei einer Lösungvon **1 : 10 T.** im Lauf von 10 Min. eine Beschleunigung der P von 16 auf 32 und ein Steigen der Q von 2 auf 5 c.c. Auf Normalzirkulation verlangsamten sich die P wieder auf 24.

Ein nochmaliges Durchströmen einer Koffein-Lösung von **1 : 3 T.** blieb fast resultatlos, nur nahm die durch die Koronargefässe strömende Flüssigkeitsmenge zu.

Versuch 7.

Auf das geschwächte Herz eines Kaninchens hatte eine Koffein-Lösung von **1 : 5 T.** im Lauf von 8 Min. keine Wirkung.

Versuch 8.

Das Herz einer Katze, welches unmittelbar vor dem Koffein der schädlichen Wirkung von Fischgift ausgesetzt war, ergab nach Einwirkung einer Koffein-Lösung in einer Konzentration von **1 : 5 T.** eine Beschleunigung der P von 128 auf 160, eine Abschwächung der Kontraktionen und ein starkes rotatorisches Schwanken des Herzens.

Auf Anwendung von Normalflüssigkeit trat eine Verlangsamung der P auf 140 ein, die Schwankung verging und die Herzkontraktionen wurden stärker.

Versuch 9.

Am stark geschwächten Herzen einer jungen Katze wurde auf eine Lösung von **1 : 5 T.** nach 7 Min. die Herztätigkeit etwas stärker, regelmässiger und frequenter (120—168).

Versuch 10.

Eine Lösung von **1 : 5 T.** ergab nur eine Beschleunigung der P.

Versuch 11.

Ich benutzte in diesem Versuch das Herz einer Katze, welches nach Yohimbin schwach und unregelmässig pulsierte und als Nährflüssigkeit ein Gemisch von 2 T.

LOCKE'scher Lösung + 1 T. defibrinierten Blutes. Bei einer Durchströmung einer Koffein-Lösung von 1 : 5 T. konnte im Lauf von 1 Stunde 20 Mn. eine Verbesserung der Herzaktion nicht erreicht werden.

Versuch 12.

Eine Koffein-Lösung von 1 : 4 T. ergab am Herzen eines Kaninchens nach 5 Min. eine Beschleunigung der P von 156 auf 174, während Q von 20 auf 22 c.c. stieg. Die Amplitude blieb dieselbe. Auf Normalflüssigkeit wurde die Pulsation langsamer und stärker.

Ein wiederholtes Durchströmen einer Lösung von 1 : 2 1/2 T. im Lauf von 7 Min. zeigte eine Beschleunigung der P von 128 auf 176 und ein Steigen der Q von 19 auf 24 c.c.; die Amplitude stieg von 7 auf 9 mm.

Versuch 13.

Bei einem nach Digitalein unregelmässig pulsierenden Herzen eines Kaninchens beobachtete ich auf eine Koffein-Lösung von 1 : 3 1/3 T. eine Verbesserung der P von 60 auf 116 eine Regulierung und geringe Verschärfung der Herztätigkeit und ein Steigen der Q. Auf Normalzirkulation trat wieder Arrhythmie und eine Abschwächung der Herztätigkeit ein.

Versuch 14.

Bei einem ermatteten Herzen eines Kaninchens fand ich auf eine Lösung von 1 : 2 1/2 T. im Lauf von 10 Min. eine Beschleunigung der P von 46 auf 160 ein Sinken der Amplitude und eine Arrhythmie.

Versuch 15.

Auf das nicht ganz frische Herz eines getöteten Kaninchens hatte eine Lösung von 1 : 2 1/2 T. im Lauf von 7 Min. keine Wirkung.

Versuch 16.

Eine Koffein-Lösung von 1 : 2 T. zeigt im Lauf von 6 Min. an dem auf Eis gelegenen Herzen eines gefallenen Kaninchens keine Wirkung, nur fliesst aus dem Herzen eine grössere Flüssigkeitsmenge.

Versuch 17.

Ich nahm das Herz einer alten Katze und als Nährflüssigkeit 2 T. LOCKE'scher Lösung und 1 T. defibrinierten Blutes des Versuchstieres. Auf Einführung durch die Kanüle von 0,01 mm. Koffein trat sogleich eine Beschleunigung der P von 136 auf 174 ein, die bald verschwand, ohne die Herztätigkeit zu verändern.

Ausser den hier schon angeführten Versuchen, stellte ich noch mehrere andere Versuche mit Koffein an, hauptsächlich an geschwächten Herzen von Katzen und Kaninchen und alle mit demselben Ergebnis d. h. mit Fehlen eines deutlichen positiven Resultats.

Nach diesen Versuchen zu urteilen, *übt das Koffein in gewöhnlicher therapeutischer Dosis durchaus keine direkte Wirkung auf das ausgeschnittene Herz*



aus. Sogar bei starker Konzentration ist es indifferent für das ausgeschnittene Herz von gras- und fleischfressenden Tieren. *In ungeheurer Konzentration kann das Koffein* wohl eine direkte Wirkung auf das Herz haben, jedoch ist sie nicht regelmässig und nur schwach ausgesprochen. Das Koffein *reguliert dann zuweilen, zuweilen verstärkt es die Herztätigkeit, gewöhnlich beschleunigt es die Pulsation (wahrscheinlich infolge einer Erregung des intrakardialen Beschleunigungsapparates) und verstärkt den durch die Koronargefässe fliessenden Strom*. Alle diese Erscheinungen treten jedoch erst nach solchen enormen Dosen von Koffein auf, die als Arznei bei Menschen nicht verordnet werden; sie könnten höchstens nur bei einer starken akuten Vergiftung mit Koffein auftreten; jedoch werden in solchem Fall diese schwachen Erscheinungen durch andere stürmische Erscheinungen von Seiten anderer Organe verdunkelt werden.

Deshalb glaube ich, dass *das Koffein kein Herzmittel im Sinne der Digitalis, ja überhaupt auch kein direktes Herzgift ist*.

Ich verneine natürlich den praktischen Wert des Koffeins bei Behandlung von Herzkranken nicht : jeder Kliniker hat viele Beispiele, zuweilen sogar ausgezeichnete Resultate nach einer Koffeinbehandlung zu verzeichnen. Diese Resultate jedoch brauchen durchaus nicht als *direkte Wirkung* so minimaler Dosen von Koffein auf das Herz angesehen zu werden, sondern immer als *indirekte;* so z. B. kann das Koffein, indem es die Diurese verbessert, die Arbeit des Herzens bedeutend erleichtern und auf solche Weise seine Tätigkeit verbessern. Auch *die Giftigkeit des Koffeins ist nach meinen Versuchen für das Herz nicht so gross als sie meist angegeben wird*, sodass ich der modernen Bekämpfung des Trinkens von Tee und Kaffee, welche von Nauheim ausgeht, durchaus widersprechen muss. Uebrigens beziehen sich alle meine Angaben nur auf das Koffein und nicht auf die im Kaffe mit enthaltenen Röstprodukte.

XXIX. — DIGITONIN KILIANI.

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Die Lösung Digitonin **1 : 100 T.** bewirkte ein allmähliches Sinken der Zahl der Kontraktionen des ausgeschnittenen Herzens. In 8 Minuten verminderte sie sich von 56 auf 44; dementsprechend ist das Quantum der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit geringer geworden (von 5 c.c. auf 0,5 c.c.); dabei kontrahierten sich die Vorhöfe sehr dürftig, der Ventrikel blieb in Diastole stehen. Die normale Zirkulation stellte bald die Herztätigkeit wieder her (P = 48, Q = 5 c.c.). Dieser Versuch zeigt, dass das Digitonin direkt abschwächend auf die Tätigkeit der Froschherzens wirkt.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

a) Digitonin in einer Konzentration **1 : 1600 T.** innerhalb 10 Minuten angewandt änderte den Rhythmus und die Kontraktionszahl des frischen ausgeschnittenen Herzens eines Kaninchens nicht; sondern schwächte nur bedeutend die Energie der Herzkontraktionen, so dass nach 2 Minuten die Amplitude um das Doppelte sich verminderte (7 mm. —3 1/2 mm.); übrigens blieb auch die Amplitude so vermindert bis zum Ende des Versuches.

Die normale Zirkulation stellte die Energie der Herkontraktion wieder her. Nach 6 Minuten wurde die Amplitude 7 mm. gross.

b) Die zum zweiten Mal durch dasselbe Herz durchströmte Digitoninlösung **1 : 640 T.** übte denselben Einfluss aus, d. h. verminderte die Amplitude ohne P-Veränderung.

Versuch 2.

Bei dem Durchströmen eines Kaninchenherzens mit einer Digitoninlösung **1 : 100 T.** trat innerhalb 4 Minuten eine Verkürzung der Amplitude und Verminderung der Zahl der Kontraktionen von 180 auf 116 ein. Um die Versuche der Verlangsamung der Herztätigkeit zu erforschen, führte ich 4 milligr. Atrop. sulf. in die Kanüle ein; es ist nicht nur keine Beschleunigung der Kontraktionen eingetreten, sondern bald ein völliger Stillstand des Herzens. Die normale Zirkulation vermochte eine schwache Herztätigkeit herzustellen.

Versuch 3.

Nach dem Durchströmen mit einer Digitoninlösung **1 : 30 T.** eines durch Yohimbin abgeschwächten Kaninchenherzens trat eine Verminderung der Zahl und der Energie der Kontraktionen, sowie auch des Quantums der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit ein (von 5 c.c. auf 2 c.c.).

Versuch 4.

Nach dem Durchströmen eines Kaninchenherzens mit einer Digitoninlösung **1 : 8 T.** trat eine allmähliche Abschwächung und Verlangsamung der Herztätigkeit ein, die in einem Stillstand des Herzens in Diastole endete.

Wie wir sehen, ist kein Unterschied in der Wirkung des Digitonin Kiliani auf das ausgeschnittene Herz der Kalt- und Warmblüter vorhanden; seine Hauptwirkung äussert sich in Abschwächung der Herztätigkeit infolge der direkten schwächenden Wirkung auf den motorischen Apparat. *Bekanntlich ist Digitonin nach* KOBERT *eine typische Saponinsubstanz nach ihrer Blutwirkung. Auch nach ihrer Wirkung auf das ausgeschnittene Herz ist sie zu den Saponinsubstanzen zu stellen.* Von der Abschwächung der Herztätigkeit hängt die Verlangsamung der Kontraktionen ab, nicht aber von der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates, weil Atropin diese Verlangsamung nicht aufgehoben hat. (Vers. 2.)



XXX. — GUAJAKSAPONINSÄURE (Merck).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

a) Eine Lösung **1 : 10 T.**, während 3 Minuten angewandt, änderte die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens nicht, d. h. die P blieb wie früher (50). Q = 6,5—7 c.c. in der Minute.

b) Zu derselben, das Herz durchströmenden Lösung wurde nochmals dieselbe Menge der Guajaksaponinsäure hinzugetan, sodass die Konzentration **1 : 5 T.** wurde. Die Systole des Ventrikels wurde sofort stärker, infolge dessen stieg das Q in der ersten Minute bis 8 c.c. Das Q vermehrte sich allmählich, die Zahl der Kontraktionen wurde aber geringer. Nach 7 Minuten P = 42, P = 12 c.c. Das änderte sich nicht in den nächsten 2 Minuten. Nach 8 Minuten langer Spülung des Herzens mit der reinen Ringer-Lösung blieb P = 42, das Q verringerte sich bis 10 c.c.

c) Nach dem neuen Durchströmen mit der Guajaksaponinsäurelösung **1 : 5 T.** innerhalb 4 Minuten wurde die Systole wieder stärker, dementsprechend stieg das Q bis auf 12 c.c., P änderte sich nicht.

d) Unmittelbar nachher wurde eine Lösung **1 : 3 1/2 T.** durchgeleitet innerhalb 6 Minuten; es verringerte sich nur das Q bis 11,5 c.c.

e) Auch die Lösung **1 : 2 T.**, welche das Herz 6 Minuten lang durchströmte, verminderte nur das Q bis 10,5 c.c. bei gleichbleibender P.

f) Ohne das Herz sich erholen zu lassen, d. h. ohne es mit der normalen Flüssigkeit durchgespült zu haben, durchströmte ich es mit einer Lösung **1 : 1 T.** Sofort begann die Systole schwächer zu werden, die Vorhöfe erweiterten sich, die Zahl der Kontraktionen wurde grösser, das Q geringer. Nach 15 Minuten wurde P = 50, Q = 5,5 c.c. Das Herz kontrahierte sich schwach und Flüssigkeit sickerte durch die Wandung seines Ventrikels nach aussen durch (Bluten des Froschherzens). Nach dem Spülen mit der normalen Flüssigkeit pulsierte das Herz wieder gut.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass die Guajaksaponinsäure in mittleren Konzentrationen die Tätigkeit des ausgeschnittenen Froschherzens infolge der Verstärkung seiner Kontraktionen zu verbessern im Stande ist, dass aber bei stärkerer Konzentration derselben die Herztätigkeit schlechter wird infolge der Abschwächung der Herzkontraktionen; die Zahl derselben wird dabei grösser.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

a) Die Lösung **1 : 20 T.** durchströmte während 4 Minuten ein völlig frisches Kaninchenherz. Sie hat fast keinen Einfluss auf die Herzkontraktionen ausgeübt, nur verminderte sie um 30 % die Zahl der Kontraktionen; P stellte sich wieder nach der normalen Zirkulation her.

b) Zum zweiten Male durchgeleitete Lösung **1 : 10 T.** verstärkte bald in der ersten Minute die Herzkontraktionen und vermehrte die Zahl derselben (90—120); nachher trat



eine noch grössere Beschleunigung der Herzkontraktion (bis 140) und eine Arrhythmie ein, ohne dass die Energie der einzelnen Kontraktionen sich dabei verringerte.

Die normale Zirkulation stellte sofort die regelmässigen und normal frequenten Kontraktionen her.

c) Eine neue Durchströmung mit einer Lösung **1 : 14 T.** rief sofort eine starke Arrhythmie hervor (hauptsächlich in Form von dreifachen Kontraktionsgruppen); die Frequenz der Kontraktionen wurde so hoch, dass sie unmittelbar nicht gezählt werden konnte. Bald hörte der linke Ventrikel auf sich zu kontrahieren; die Kontraktionen des rechten betrugen 130 in der Minute. Die Erhöhung des Druckes von 75 mm. Hg auf 90, 100 und 120 verbesserte die Herztätigkeit nicht. Die normale Flüssigkeit verringerte etwas die Arrhythmie und verminderte die Zahl der Herzkontraktionen (P war zwischen 86 und 114).

Versuch 2.

a) Guajaksaponinsäurelösung **1 : 40 T.** durchströmte ein frisches Katzenherz, welches regelmässig und genügend stark pulsierte (140 in der Minute). Zuerst trat eine Verminderung der Zahl der Herzkontraktionen bis 128 und zugleich eine Verstärkung derselben ein; nach 2 Min. erreichte die P 140 und wurde nachher 128; eine Veränderung der Energie der Kontraktionen wurde dabei nicht beobachtet. Die normale Zirkulation stellte eine genügende Herztätigkeit her bei einer P von 144.

b) Ein neues Durchströmen desselben Herzens mit einer Lösung **1 : 20 T.** rief zuerst eine Verminderung der Kontraktionszahl bis 128 mit einer bedeutender Zunahme der Energie der Kontraktionen und eine allmähliche Wiederherstellung der Herztätigkeit her. Obwohl ich nachher die normale Flüssigkeit durchgeleitet habe, sank doch die Zahl der Kontraktionen in den ersten 3 Minuten bis 108 (wahrscheinlich Nachwirkung). Nachher wurde P frequenter und nach 20 Min. war die frühere Herztätigkeit fast wiederhergestellt: es wurden regelmässige, schwache Herzkontraktionen beobachtet (148—156).

c) Dann durchströmte ich das Herz mit einer Lösung **1 : 13 T.** Die Regularität der Herztätigkeit wurde nicht gestört, nur wurde sie langsamer und schwächer: in der ersten Minute betrug P 136, in den nächsten 3 Minuten stieg die Zahl der P bis 144—148 und blieb dabei auch bei der normalen Zirkulation.

Versuch 3.

Die Lösung **1 : 50 T.** durchströmte ein Kaninchenherz, welches durch Adonidin abgeschwächt war. Es trat eine Beschleunigung der P und eine Störung des regelmässigen Rhythmus ein.

Aus den obigen sehr wenigen Versuchen geht hervor, dass *die Guajaksaponinsäure als Natriumsalz in ziemlich starken Konzentrationen gewöhnlich zuerst eine Verlangsamung der Tätigkeit des frischen ausgeschnittenen Warmblüterherzens und nachher eine Beschleunigung und Arrhythmie hervorruft; manchmal wird gleichzeitig eine Verstärkung der Herzaktion beobachtet.* Bei der Einwirkung der Guajaksaponinsäure auf ein abgeschwächtes Herz tritt sofort eine Beschleunigung der Herzaktion und Arrhythmie, also ohne vorhergehende Verlang-

samung ein. Das Herz wurde vorher abgeschwächt durch Adonidin (Vers. 3) und Guajaksaponinsäure (Vers. 1). Eine erhebliche Giftigkeit besitzt die Guajaksaponinsäure für das Herz nicht. So erklärt es sich, dass sie grammweise eingenommen keinen Schaden anrichtet. Bekanntlich beruht die Wirkung der Guajakkur bei Syphilis nach KOBERT und FRIEBOES auf der Wirkung der in der Guajakrinde, aber nicht im Guajakholze enthaltenen zwei Saponinsubstanzen, von denen die Guajaksaponinsäure auf Blut etwas wirksam ist.

Allgemeine Schlüsse aus den am ausgeschnittenen Herzen der Kalt- und Warmblüter gemachten Versuchen.

Meine oben beschriebenen 323 Versuche habe ich an folgenden XXX Stoffen angestellt :

I. Digitalein	18	Versuche	XVI. Yohimbin	19	Versuche
II. Digitoxin	10	»	XVII. Veronal	7	»
III. Digitalin	4	»	XVIII. Lecithin	6	»
IV. Ttr. Digitalis	9	»	XIX. Chinin	9	»
V. Infus. Digitalis	9	»	XX. Kopsiin	5	»
VI. Strophanthinum Merck	13	»	XXI. Carpain	5	»
VII. Strophanthin Thoms.	11	»	XXII. Strychnin	11	»
VIII. Adonidin	10	»	XXIII. Arekolin	9	»
IX. Helleborein	22	»	XXIV. Pilokarpin	7	»
X. Coronillin	21	»	XXV. Muskarin	11	»
XI. Baryum chloratum	6	»	XXVI. Nikotin	13	»
XII. Pyramidon	11	»	XXVII. Akonitin	12	»
XIII. Spermin. h. pro inj.	20	»	XXVIII. Koffein	20	»
XIV. Essentia Spermini	8	»	XXIX. Digitonin	5	»
XV. Heilserum	8	»	XXX. Guajaksaponinsäure	4	»

Die ersten elf Präparate gehören zur pharmakologischen Gruppe des Digitalin. Drei chemische Präparate (I, II und III), die aus dem Fingerhut gewonnen werden, wirken hauptsächlich auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens, indem sie eine Verlangsamung der P, eine Arrhythmie und eine Abschwächung der Herzkontraktionen, bis zu gänzlichem Stillstand desselben hervorrufen; zuweilen regulieren sie den Rhythmus.

V. *Infus fol. Digitalis* wirkt typisch auf das ausgeschnittene Herz : das erste Stadium zeigt eine Verstärkung der Herzkontraktionen, eine Verlangsamung der P und eine Regulierung des Rhythmus; das zweite Stadium eine Beschleunigung der P, und das dritte eine Arrhythmie, eine sekundäre

Verlangsamung, eine Abschwächung der Kontraktionen und Stillstand in der Systole.

IV. Fast dieselbe Wirkung auf das Herz erhalten wir bei der *Ttr. fol. Digitalis*.

Hieraus ist ersichtlich, dass zwischen den chemischen und den in der Apotheke bereiteten Präparaten des Fingerhutes ein bedeutender Unterschied in ihrer direkten physiologischen Wirkung auf das Herz besteht. Für die Praxis verdient danach das Infus. f. Digitalis zunächst noch den Vorzug.

Alle diese fünf Präparate des Fingerhutes verengern stark und konstant die Koronargefässe.

VI. Die Wirkung des *Strophanthinum purissimum* MERCK ist sehr typisch : zuerst tritt eine primäre Verlangsamung der P ein und eine Verstärkung der Herzkontraktionen, dann eine Beschleunigung der P mit Arrhythmie und zuletzt eine sekundäre Verlangsamung der P, eine Erschlaffung der Herzfunktion und Stillstand in der Systole ein. Infolge der typischen, guten und exakten Wirkung des Stroph. puriss. kann, ja soll man in der Praxis dieses Präparat an Stelle der Tra. Strophanthi anwenden, welche in ihrer Zusamensetzung und ihrer Wirkung äusserst ungleichmässig ist.

VII. Die toxischen Erscheinungen des *Strophanthins von Thoms* d. h. *des Ouabains* treten viel schneller auf, als die nach Stroph. puriss. MERCK; dabei ist seine direkte physiologische Wirkung auf das isolierte Herz nicht typisch : gewöhnlich tritt keine sekundäre Verlangsamung der P ein, häufig sogar weder eine primäre noch eine sekundäre. Ich will aber nicht in Abrede stellen, dass SCHEDEL und andere klinisch dieses Präparat brauchbar fanden. Ich möchte nur wünschen, dass dieselben Autoren auch das Präparat VI prüfen. Vielleicht ziehen sie letzteres dann doch vor.

XI. *Baryum chloratum* vermag in mittleren Dosen den Rhythmus zu regulieren und anfänglich eine Verlangsamung der P mit Verstärkung der Herzkontraktionen, dann ein Steigen der P zur Norm mit Abschwächung der Kontraktionen und zuletzt eine Arrhythmie hervorzurufen. Nach SCHEDEL ist es ja auch klinisch nicht unbrauchbar.

VIII. Nach schwachen Konzentrationen von *Adonidin* beobachtet man gewöhnlich eine bedeutende Verstärkung der Funktionen des ausgeschnittenen Herzens; starke Konzentrationen dagegen verursachen eine Abschwächung und eine Arrhythmie. Adonidin ist ein sehr schwaches Herzgift.

X. *Coronillin* wirkt auf das herausgeschnittene Herz ausgezeichnet, indem es hauptsächlich seine Tätigkeit verstärkt und die qualitativen

Veränderungen des Rhythmus sowohl, als auch die quantitativen beseitigt; so kann es z. B den verlangsamten Rhythmus bis zur Norm heben. Auf grosse Dosen und nach lang anhaltender Wirkung mittlerer Dosen tritt nach einer Verlangsamung der P und Verstärkung der Herzkontraktionen eine Beschleunigung der P mit Arrhythmie und Erschlaffung der Kontraktionen und eine sekundäre Verlangsamung ein. Das Coronillin ist ein schwaches Herzgift.

IX. *Nach Helleborein* beobachtet man grösstenteils eine schädliche Wirkung auf den motorischen Apparat des herausgeschnittenen Herzens. Besonders stark wirkt es auf das Froschherz : sogar in einer Konzentration von 1 : 125 M. kann es eine Peristaltik des Ventrikels und Stillstand desselben in der Systole hervorrufen. Diese Konzentration ist also noch viel zu stark um die Phase der Verstärkung der Arbeit hervortreten zu lassen.

Alle bisher aufgezählten Präparate verengern konstant die Koronargefässe, nur Coronillin und Adonidin erweitern sie zuweilen.

Einen praktischen Vorzug verdienen wohl das Infusum Digitalis, Strophant. puriss., Adonidin und besonders das Coronillin.

XII. Das *Pyramidon* kann die Tätigkeit des herausgeschnittenen Herzens bedeutend verbessern, es reguliert den Rhythmus und verstärkt die Kontraktionen, erweitert auch die Koronargefässe, was bei der direkten Unschädlichkeit des Pyramidons für das Herz diese Substanz zu einem wertvollen Mittel für Fiebernde mit geschwächter Herztätigkeit macht. Bekanntlich hat Prof. KOBERT in der Phthiseotherapie daher dieses Mittel schon längst mit Recht allen andern Fiebermitteln vorgezogen.

XIII. Das *Spermin. pro injectione* kann in verhältnissmässig grossen Dosen das herausgeschnittene Herz männlicher Individuen beträchtlich tonisieren und seinen Rhythmus regulieren; auf das Herz weiblicher Individuen wirkt es scheinbar nicht. Ich möchte das Mittel zu weiterer vorurteilsloser Prüfung an männlichen Kranken allen kritisch denkenden Klinikern empfehlen.

XIV. Die *Essentia Spermini* zeigt keine direkte wohltätige Wirkung auf das herausgeschnittene Herz.

Beide Präparate erweitern gewöhnlich stark die Koronargefässe (besonders das Spermin. pro inj.).

XV. Das *Diphterie-Heilserum* ist in therapeutischen Dosen für das herausgeschnittene Herz unschädlich.

XVI. Das *Yohimbin* zeigt eine schädliche direkte Wirkung auf das Herz und wirkt entgegengesetzt dem Spermin, nämlich es schwächt die

Herzaktion und verengert die Koronargefässe, aber ohne Veränderung des Rhythmus. Ich möchte bei seiner Anwendung zu Vorsicht mahnen.

XVII. Das *Veronal* deprimiert stark die Herztätigkeit des herausgeschnittenen Herzens und verursacht Arrhythmie; die Nachwirkung des Veronal ist noch schlechter als seine Hauptwirkung.

XVIII. Das *Lecithin* schwächt bei direkter Einführung in die Zirkulation in mittleren Dosen den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens; in grossen paralysiert es denselben. Das mit der Nahrung oder als Arzneimittel genossene Lecithin verhält sich natürlich anders, da die Hauptmenge desselben gespalten werden dürfte.

XIX. Das *Chinin* verlangsamte die P und schwächt die Herzkontraktionen infolge sehr schädlicher direkter Wirkung auf dessen motorischen Apparat.

XX. Das *Kopsiin* wirkt auf den intrakardialen Hemmungsapparat gar nicht, sondern deprimiert zeitweilig den motorischen, was sich in einer starken Verlangsamung der P und Abschwächung der Herzkontraktion äussert.

XXI. Das *Carpain* verlangsamt stark die P und schwächt die Herztätigkeit des herausgeschnittenen Herzens infolge konstanter Veränderungen des motorischen Apparates des Herzens; auf die Vagusendigungen wirkt es nicht.

XXII. Das *Strychnin* hat zweifellos eine klinisch nicht genügend ausgenutzte direkte Wirkung auf das Herz, welche sich in einer Abschwächung der Herzfrequenz und in einer Regulierung des Rhythmus äussert. Die Verlangsamung der P hängt von einer direkten Wirkung des Strychnins auf den motorischen, nicht aber auf den Hemmungsapparat des Herzens ab. Eine Verstärkung der Herzaktionen wird nach Strychnin nicht beobachtet. Eine kumulative Wirkung bei direkter Einwirkung auf das Herz zeigt das Strychnin nicht; überhaupt ist Strychnin kein starkes Gift für das Herz.

XXIII. Das *Arekolin* erregt stark den intrakardialen Hemmungsapparat, weshalb sogar ein Herzstillstand in der Diastole eintreten kann. Der motorische Apparat wird vom Arekolin zuerst etwas erregt, dann abgeschwächt; seine toxische Wirkung für das Herz ist nicht stark.

XXIV. Das *Pilocarpin* erregt den intrakardialen Hemmungsapparat und deprimiert den motorischen.

XXV. Das *Muskarin* erregt ebenfalls die intrakardialen Vagusendigungen.

XXVI. Das *Nikotin* wirkt verschieden auf das herausgeschnittene Herz der Kalt- und Warmblüter. Bei ersteren ruft es zuerst eine Erregung, dann eine Depression des intrakardialen Hemmungsapparates hervor, weshalb

anfänglich eine Verlangsamung dann eine Beschleunigung der P eintrit. Seine erregende Wirkung auf den Hemmungsapparat ist so gross, dass sogar ein Herzstillstand in der Diastole eintreten kann. Ausserdem verstärkt das Nikotin anfänglich etwas die Herztätigkeit, wahrscheinlich infolge einer direkten Wirkung auf den motorischen Apparat. Bei direkter Einwirkung des Nikotins auf das Herz der Warmblüter reagiert hauptsächlich der motorische Apparat und zwar anfänglich durch Verstärkung der Herzkontraktionen mit Regulierung des Rhythmus, dann durch Abschwächung; eine Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates tritt nicht ein.

XXVII. Das *Akonitin* ruft sogar schon bei sehr schwacher Konzentration eine starke Beschleunigung der Pulsation unter jedweder Bedingung hervor; dieses hängt wahrscheinlich von seiner direkten Wirkung auf den intrakardialen Beschleunigungsapparat und nicht von einer Lähmung der hemmenden Herzganglien ab. Am Froschherzen beobachtet man eine sonst sehr seltene Form der Peristaltik: der Ventrikel nimmt die Form einer Maulbeere an.

XXVIII. Das *Koffein* zeigt weder eine nachweislich nützliche, noch eine schädliche « direkte » Wirkung auf das Herz, selbst nicht bei relativ grossen Dosen.

XXIX. Das *Digitonin* schwächt den motorischen Apparat des Herzens.

XXX. Die *Guajaksaponinsäure* als Natriumsalz wirkt erst bei grossen Dosen auf die Energie der Kontraktionen des Kaltblüterherzens und auf die Frequenz der Kontraktionen des Warmblüterherzens ein.

Von allen aufgezählten Stoffen erregen die chemischen reinen Präparate der Digitalis unser Staunen durch ihre besonders starke Wirkung: sie vermögen sogar in Lösung von 1 : 10 Millionen, bei direkter Einwirkung auf das Herz der Warmblüter toxische Erscheinungen hervorzurufen. In dieser Beziehung kann mit ihnen nur noch das Akonitin verglichen werden. Man gewinnt durch meine Versuche ein Verständnis dafür, dass Akonit eine Pflanze ist, deren Präparate noch in der Hand der Homöopathen unter Umständen wirken.

Für das Froschherz ergab das Helleborein die stärkste toxische Wirkung.

Wie aus obigem ersichtlich ist, sind die von mir erzielten Resultate zum Teil von den bisher herrschenden Ansichten verschieden; einige Stoffe sind von mir zuerst untersucht worden. Die erhaltenen Fakta verdanke ich ganz den von mir angewandten Untersuchungsmethoden, welche es mir ermöglichten eine direkte, unmittelbare Einwirkung der verschiedenen

Stoffe auf das Herz zu beobachten, d. i. bei Vermeidung jeglicher Nebenwirkung. Solche Versuchsmethoden sind zur Erhaltung von rein wissenschaftlichen Ergebnissen von äusserster Wichtigkeit.

Natürlich darf man die von mir erhaltenen Resultate nicht ohne Kritik direkt auf das Krankenbett übertragen. Die von mir erhaltenen Resultate können und sollen nur als Ausgangspunkt zu weiterer Erforschung der Wirkung der verschiedenen Stoffe auf das Herz, welches noch in normaler Verbindung mit dem übrigen Organismus steht, angesehen werden.

Zum Schluss muss ich erwähnen, dass während ich diese Mitteilungen schreibe, der leidige Krieg es mir verwehrte, das Material, das zu meiner Verfügung stand, ganz und voll auszunützen, d. h. ich konnte hier nur in Kürze die Protokolle einiger Versuche aber nicht die Literatur wiedergeben. Ich habe noch unveröffentlichte Versuche mit folgenden Stoffen später mitzuteilen : mit Morphin, Codein, Dionin, Heroin, Peronin, Apomorphin. hydr., Apomorphin-, Brom-, Methylat-RIEDEL, Strontium chloratum, Sapotoxin, Solanin, Cyclamin, Acidum quillajicum, Pollantin, Arsenik und Phosphor.

PROTOKOLLE

A. Beispiele der Protokolle der Versuche am ausgeschnittenen Froschherzen.

Beispiel N° 1. — *Ttr. f. Digitalis* (s. IV A., Versuch 1).

Ein Froschherz, welches mit Thujon vergiftet wurde.

Das Einführen der Kanüle und die Anlegung der Ligatur auf die oben beschriebene Weise. Die Nährflüssigkeit ist die unwesentlich von mir veränderte RINGER'sche Lösung.

Die Zeit vom Anfang des Versuches in Minut. T.	Pulsationen in der Minute P.	Quantum in c.c. Q.	BEMERKUNGEN
0	—	—	Das ausgeschnittene Herz wird in den WILLIAMS'schen Apparat eingeführt
2	30	4,0	
4	32	5,0	
5	34	6,5	Das Herz kontrahiert sich besser.
6	36	7,0	
7	36	7,0	Das Herz pulsiert vollständig regelmässig und gleich stark.
8	36	7,0	» » » »
9	—	—	*Ttr. f. Digitalis* 1 : 3000 der Nährflüssigkeit.
10	34	7,5	Fast gleichmässig.
11	36	8,2	Etwas stärker.
12	34	9,0	Diastole grösser und dauerhafter, Systole stärker und auch dauerhafter, Pause kürzer.
13	36	10,2	
14	36	10,0	
15	36	10,0	Der Uebergang der Systole zur Diastole und umgekehrt ist besonders elastisch.
16	36	10,0	
17	—	—	In derselben Lösung wurde noch ebensoviel Ttr. Digitalis hinzugefügt und die Lösung wurde somit 1 : 1500.
18	36	6,5	Sofort die Diastole kleiner und die Peristaltik des Ventrikels ist eingetreten.
19	38	5,8	Peristaltik noch deutlicher.
20	40	5,0	
21	40	3,1	Diastole wird schnell kleiner und das Herz nähert sich dem Stillstand in Systole.
22	40	1,5	
24	40	1,1	Es pulsieren nur kleine Teile der Ventrikelränder, die Spitze und der mittlere Teil der Vorderfläche nehmen weder in der Systole, noch in der Diastole teil; infolge der starken Kontraktion sehen diese Stellen wie eingefallen aus.
26	40	0,8	
28	40	0,4	
30	40	0,2	
32	40	0,1	
34	38	0,1	
36	0	0	Der Stillstand in Systole ist fast ein vollständiger, nur kaum merkliche geringe Herzbewegungen. Das Aufhören des Einfliessens der Flüssigkeit und eine starke Verminderung des Widerstandes machen keine Veränderung d. h. das Herz verbleibt im Stillstand. Druckvermehrung macht einzelne Schläge.
38	0	0	
40	0	0	



T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
42	—	—	Die normale Flüssigkeit.
43	0	0	Wiederherstellung der Herztätigkeit ist nicht gelungen.
45	0	0	
47	0	0	» » »
49			Das Herz wurde aus dem Apparat entfernt.

Beispiel N° 2. — *Strophanthin. cryst. Thoms* (OUABAIN) (s. VII, A. I).

Ein kleines Herz, dessen Pulsation im Körper vor dem Herausschneiden 54 war; Technik wie früher.

0	—	—	Das Herz in den Apparat eingefügt.
4	52	2,5	
6	54	3,0	
8	54	3,0	Das Herz pulsiert die ganze Zeit vollständig regelmässig und genügend stark.
9	54	3,0	
10	54	3,0	
11	—	—	*Stroph.* 1 : 50 T. (d. h. 1 milligr. : 50 c.c.)
13	54	4,4	Systole stärker, Diastole grösser.
14	24	4,0	Eine deutliche Peristaltik des Ventrikels und eine geringe Erweiterung der Vorhöfe.
15	24	4,0	Diese Verlangsammung der P hängt, wahrscheinlich von der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates durch Strophanthin ab.
16	24	4,0	
17	24	4,1	
18	25	4,2	
20	48	5,6	Diese Beschleunigung der P trat wahrscheinlich ein infolge der Erschlaffung des Hemmungsapparates. Peristaltik des Ventrikels nicht vorhanden; starke Erweiterung der Vorhöfe. Nach dem Aufhören des Zuflusses der Flüssigkeit fallen die Vorhöfe zusammen, und der Ventrikel nimmt eine systolische Form an.
21	44	5,0	
22	40	4,6	
23	34	3,2	
24	31	2,8	
25	28	2,4	
26	26	2,0	Arrhythmie.
27	26	1,5	Peristaltik des Ventrikels
28	22	1,3	» » Schwache Tätigkeit.
29	17	1,1	» »
30	15	1,0	» »
31	12	0,8	Peristaltik. Sehr schwache Tätigkeit.
32	8	0,3	» » »
33	4	0,1	» » »
34	0	0	Stillstand des Ventrikels in Systole, der Vorhöfe in Diastole.
35	0	0	

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
36	—	—	Normale Flüssigkeit.
39	—	—	Das Herz fängt an allmählich sehr langsam und sehr schwach zu pulsieren.
43	—	—	
48	10	1,5	
51	12	1,8	
55	15	2,2	
1—0	15	2,3	Der Ventrikel des Herzens kontrahiert sich gut.
1—1	15	2,4	
1—2	15	2,5	Die Vorhöfe wie früher sehr erweitert.
1—3	16	2,5	Der Versuch ist unterbrochen.

Beispiel 3. — *Strophanth. puriss.* (MERCK). (S. VI, A, 2.)

Das Herz von mittlerer Grösse; P des Herzens vor dem Herausschneiden 38.

0	—	—	Das Herz ist in den Apparat eingefügt.
4	36	4,0	
6	38	4,5	
7	38	5,0	Das Herz pulsiert vollständig regelmässig und natürlich stark.
8	38	5,0	
9	38	5,0	
10	—	—	*Stroph.* + *Atropini āā* 0,001 : 50 (āā 1 : 50 T.).
11	38	5,4	Vollständig regelmässig.
12	36	5,0	
13	36	4,5	Es tritt keine Verlangsamung der P ein, weil der Hemmungsapparat durch Atropin gelähmt ist.
14	36	4,2	
15	36	4,1	Diastole etwas kleiner.
16	36	4,0	
18	36	5,5	Diastole grösser, wie in der Norm.
19	36	4,8	Systole etwas länger.
20	36	4,5	
21	36	4,0	Die Vorhöfe beginnen sich zu erweitern.
22	36	3,3	
23	36	2,6	Schwache Tätigkeit.
24	36	2,0	
25	34	1,8	Die Vorhöfe sind stark erweitert und pulsieren nicht.
26	34	1,5	Arrhythmie ; 3—4 kräftige Kontraktionen in der Minute, die übrigen schwach.
27	34	1,2	
28	34	1,0	
29	34	2,0	
30	24	5,0	Systole und Diastole sind fast die ganze Zeit sehr gross, aber unregelmässig.
31	18	4,4	
32	16	4,2	

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
33	16	4,2	Nach dem Aufhören des Durchströmens fallen die Vorhöfe zusammen; der Ventrikel in Systole.
35	24	5,0	Arrhythmie. Grosse Diastole und starke Systole.
37	20	4,5	
39	18	4,0	
40	12	3,5	Grosse Pausen, dann merkliche Peristaltik des Ventrikels.
43	13	3,5	
46	15	3,6	Das Herz pulsiert langsam, aber genügend regelmässig.
49	6	1,9	
51	4	0,6	
54	1	—	Die Vorhöfe und der Ventrikel blieben in Diastole stehen.
56	0	0	Völliger Herzstillstand.
59	0	0	Der Versuch ist unterbrochen worden.

B. Beispiele der Protokolle der Versuche an den Herzen der Warmblüter.

Beispiel N° 1.

Ein Kaninchenherz (eines sehr jungen Weibchens). Die Technik ist wie gewöhnlich. Die Nährflüssigkeit LOCKE. S. in Schilderung der Versuche 1, B, 3.

T.	P.	Q(*).	BEMERKUNGEN
0	—	$\frac{50}{37 \vert 37}$	Das Herz ist in den LANGENDORFF'schen Apparat eingeführt. Pulsiert nicht. Die Erhöhung der t° der Flüssigkeit und des Druckes ohne Erfolg.
5	—	—	
10	—	—	Eine leichte Massage; bald nach dem begann das Herz sich zu kontrahieren.
15	—	—	
17	—	$\frac{50}{37 \vert 37}$	Das Herz pulsiert gut, aber sehr oft.
20	210	—	Kontrahiert sich stark.
22	200	—	Qualitativ vollständig normal.
25	200	—	» eine Kurve aufgenommen : Amplitude 8 mm.
27	200	—	»
28	200	—	» wieder eine Kurve : Amplitude 8 $^1/_4$ mm.

(*) Ich bemerke in dieser Rubrik ausser dem Quantum der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit, noch den Druck der Flüssigkeiten in den Behältern des Apparates und die Temperatur der Nährflüssigkeit beim Eintritt derselben in die Kranzgefässe; ausserdem noch die t° des Rezipienten, in dem das Herz sich befindet. Ich benutze dazu folgende konventionnelle Abkürzung : z. B. $\frac{50}{37 \vert 38}$. Der Zähler (50) ist der mit 2 zu multiplizierende Druck der Flüssigkeit; im Nenner zeigt die links von der enkrechten stehende Zahl die t° der Flüssigkeit, rechts von derselben die t° des Rezipienten.



T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
29		50 37 37	*Digitalein* 1 : 10 M.
30	200	—	
51	200	—	Die Herzenkontraktionen schwächer; der Rhythmus regelmässig.
32	180	—	Das Quantum der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit ist geringer.
—	188	—	
33	180	—	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 5 mm.
—	172	—	
34	168	—	Pulsation langsamer, Kontraktionen schwächer.
—	164	—	Kurve aufgenommen : Amplitude 3 mm , Rhythmus regelmässig.
35		50 37 37	Normale Flüssigkeit.
36	168	—	
37	172	—	
38	176	—	Kurve aufgenommen : Amplitude 3 1/2 mm. kleine anakrotische Erhebungen im oberen Teil des aufsteigenden Schenkels der Kurve; die Kurve der einen Kontraktion unterscheidet sich nicht von der andern.
39	180	—	
41	184	—	
42	184	—	Die Ventrikel kontrahieren sich nicht gleichzeitig.
43	184	—	
44	180	—	Kurve aufgenommen: Ampl. 4 mm. die anakrotischen Erhebungen haben sich ausgeglichen; der obere Teil der Kurve ist sehr spitz.
45	184		

Beispiel N° 2.

Herz eines Kaninchens, welches durch einen Schlag auf den Kopf mit einem stumpfen Instrument getötet war. Technik wie gewöhnlich. S. II, B, 2.

0	—	50 36 36	Das Herz ist in den Apparat eingebracht 10 Minuten nach dem Tode des Tieres.
3	180	—	Das Herz kontrahiert sich schwach.
5	180	—	
7	180	—	Die Vergrösserung des Druckes und die Erhöhung der t° bessern die Herztätigkeit nicht.
8	176	—	
9	172		Das Herz kontrahiert sich schwach, aber regelmässig.
10	168	16 K.C.	
12	170	16	
14	164	16,5	
16	164	16	
18	160	16	
20	168	16	Eine Kurve aufgenommen : die Amplitude ist sehr klein.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		50	
21	—	36 36	*Digitoxin* 1 : 4 M.
22	160	12 K.C.	Es fliesst bald weniger Flüssigkeit aus dem Herzen.
23	156	9	» » » »
24	160	8	Kontrahiert sich schwächer.
25	164	7	
26	160	7	Kontrahiert sich schwächer und unregelmässiger.
27	164	7	Eine Kurve aufgenommen; die Amplitude noch kleiner und ungleich.
28	88	6	Bald eine starke Verlangsamung der Pulsation.
		50	
29	—	36 36	Normale Flüssigkeit.
30	76	—	Die Herzaktion ist dieselbe.
31	76	7	Das Herz kontrahiert sich schwach, aber regelmässiger.
33	76	7	55 37 37 Vergrösserung des Druckes auf 5 mm. Hg und Erhöhung der t° verbessern die Tätigkeit keineswegs.
35	76	6	
38	84	6	Eine Kurve aufgenommen : die Amplitude ist gering.
39	76	5,5	

Beispiel N° 3.

Ein Kaninchenherz. S. VII, B, 2.

		55	
0	—	38 38	Das Herz ist in den Apparat eingebracht; zuerst pulsiert es schwach, nachher allmählich besser.
5	—	—	
7	120	—	
10	120	—	
12	124	—	Die Tätigkeit ist genügend gut.
15	136	17 K.C.	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 2 1/2 mm.; der Rhythmus ist regelmässig. S. Kurve N° 7.
17	148	18	
19	148	18	
		55	
20	—	38 38	*Strophanth. Thoms* (Ouabain) 1 : 2 M
21	148	—	Sofort fliesst weniger Flüssigkeit aus dem Herzen aus.
23	150	4	
24	144	4	Das Herz kontrahiert sich stärker.
25	134	4	S. Kurve N° 8 *a* : Vergrösserung der Amplitude bis 5 1/2 mm.
26	124	4	Die Pulsation des Herzens bedeutend langsamer.
27	150	4	S. Kurve N° 8 *b* : die Amplitude einer Kontraktion ist 6 mm., der andern 7 mm.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
28	180	4	S. Kurve No 8 *c* : Verkürzung der Amplitude : 6 und 4 1/2 mm.
29	180	4	
30	180	3,5	Arrhythmie deutlicher.
31	240	—	S. Kurve No 8 *d* : starke Arrhythmie und deutliche P-Beschleunigung, so das direkt P zu zählen unmöglich ist; Amplitude gering (etwa 2 mm.).
32	0	—	Stillstand des Herzens in Systole.
		55	
33	0	38 | 38	Normale Flüssigkeit.
34	170	—	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude noch geringer und der Rhythmus ebenso unregelmässig, wie in No 8, *d*.
35	—	10	
36	—	12	
37	102	13	Eine Kurve aufgenommen : Ampl. 4 1/2 mm.; katakrotische Erhebungen, Amplitude der Kontraktionen dieselbe; starke Verlangsamung der P.
39	104	14	
40	—	16	
41	—	20	Eine Kurve aufgenommen : drei—vier Kontrakt. und eine lange Pause, nachher sind die Pausen allmählich kleiner.
42	126	24	S. Kurve No 9 : Arrhythmie gruppenweise : Nachwirkung des Strophanthins.
43	130	25	
44	140	23	
45	138	21	Qualitativ ist die Herztätigkeit fast dieselbe.
46	136	20,5	
47	140	20,5	
48	136	23	
49	136	24	Der Versuch wurde unterbrochen.

Beispiel No 4.

Das Herz eines Katers, welcher mittelst eines Schlages mit der Axt auf den Kopf, getötet wurde. S. VII, B, 1.

		55	
0	—	37 | 37	Das Herz wurde in den Apparat eingebracht.
7	100	10 K.C.	Es kontrahiert sich nicht sehr stark, besonders der linke Ventrikel (Ursache : Art der Tötung des Tieres).
8	100	10	
9	104	9,5	S. Kurve No 10 : Amplitude 2 1/2 mm., regelmässig.
10	104	10	
		55	
11	—	37 | 37	*Adonidin* 1 : 1/2 M.
12	104	—	
13	102	13	S. Kurve No 11 : Amplitude 5 mm.
14	104	16	Das Herz pulsiert regelmässig und genügend stark.
15	106	17	
16	104	20	Es fliesst allmählich mehr Flüssigkeit aus dem Herzen aus.
17	106	21	
18	104	—	

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		55	
19	—	37 | 37	Normale Flüssigkeit.
20	104	—	
21	104	15	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 3 1/2 mm., regelmässig.
22	104	14	Das Herz wird allmählich schwächer.
23	104	11	S. Kurve No 12 : Amplitude 2 1/2 mm.
24	—	10	
		55	
25	—	37 | 37	*Adonidin* 1 : 1/3 M.
26	104	15	
27	106	19	Die Kontraktionen stärker, es fliesst mehr Flüssigkeit heraus.
28	108	21	S. Kurve No 13 : Amplitude 4 1/2 mm., Herz pulsiert regelmässig.
29	112	22	
		55	
30	—	37 | 37	Normale Flüssigkeit.
31	112	15	Sofort sind die Herzkontraktionen schwächer und aus den Koronargefässen fliesst weniger Flüssigkeit aus.
32	108	14	
33	110	14	S. Kurve No 14 : Ampl. 2 1/2 mm.; das Herz pulsiert regelmässig.
34	110	13	

Beispiel No 5.

Das Herz eines jungen Kaninchens. S. XV, B, 5.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		50	
0	—	38 | 37	Das Herz wird in den Apparat eingebracht.
5	138	18 K. C.	Die Herzkontraktionen sind nicht stark, aber regelmässig.
8	136	19	Regelmässige Kontraktionen.
10	136	19	
12	138	18,5	
13	136	19	Eine Kurve aufgenommen.
14	138	19	
		50	
15	—	38 | 37	*Serum antidiphther.* 125 Ein. (1/4 c.c.) 100 N. F. (oesterr. nicht frisch).
16	132	17	
17	126	17	Das Herz kontrahiert sich allmählich schwächer.
18	120	17	
19	124	17	
20	114	17	Starke P-Verlangsamung.
21	112	17	Eine Kurve aufgenommen.
22	110	17	Die Herzkontraktionen bedeutend schwächer.
23	110		

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
24	—	50 38 | 37	Normale Flüssigkeit.
25	124	17	
26	128	18	Die Herzkontraktionen etwas stärker und öfter.
27	126	—	Eine Kurve aufgenommen : Ampl. grösser.
28	132	18	
29	132	—	Pulsiert stärker.
30	—	50 37 | 37	*Serum antidiph.* 250 Ein. (1/2 c.c.) 100 N. F. (oesterr. nicht frisch).
31	124	—	
32	112	16	
33	110	16	Das Herz kontrahiert sich allmählich schwächer.
34	108	—	
35	108	15	
36	100	15	Bedeutende P-Verlangsamung.
37	92	—	Eine Kurve aufgenommen : starke Verringerung der Amplitude.
38	—	50 37 | 37	Normale Flüssigkeit.
39	128		
40	132	18	Die Herzpulsation etwas stärker und frequenter.
41	130	18	
42	140	—	Kurve : Ampl. etwas grösser.
44	144	—	Bedeutende P-Beschleunigung.

Beispiel N° 6.

Das Herz eines grossen Katers, der durch einen Schlag auf den Kopf getötet wurde. Das Herz wiegt 26,0. S. XVII, B, 4.

0	—	65 36 | 36	Das Herz ist in den Apparat eingebracht.
2	152	60 K. C.	Pulsiert genügend gut.
4	148	55	
7	148	52	
9	152	50	
11	148	45	
14	152	40	Das Herz pulsiert gut.
16	148	38	S. Kurve N° 73 : Ampl. 6 mm.; pulsiert regelmässig.
17	148	38	

T.	P.	Q	BEMERKUNGEN
18	—	65 (36 | 36)	*Veronal* 1 : 400 T.
19	142	29	
20	128	27	
21	128	24	Das Herz kontrahiert sich etwas schwächer.
22	128	23	
23	124	20	P-Verlangsamung
24	124	20	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 5 mm.; Verlangsamung durch Pauseverlängerung.
25	120	20	
27	—	65 (36 | 36)	Normale Flüssigkeit.
28	120	20	
30	116	20	
31	112	19	Eine Kurve : die Ampl. kürzer, die Herztätigkeit nicht ganz regelmässig (Nachwirkung).
33	112	19	
35	100	17	
36	92	17	Bedeutende P-Verlangsamung.
37	80	17	S. Kurve N° 74 : Ampl. 3 mm. Arrhythmie.
39	144	21	Sehr unregelmässig. S. Kurve N° 75.
41	112	22	
42	106	17	
43	90	16	Arrhythmie.
45	84	15	
46	100	19	Kurve : schwach, unregelmässig und langsam.
47	92	20	
48	140	—	Langsam und unregelmässig.
49	148	19	
50	160	20	
51	160	—	Kurve: starke katakrotische Erhebung; Arrhythmie. Nach Spermin (pro inject.) verschwand die Arrhythmie sofort, die Amplitude wurde grösser.

Beispiel N° 7.

Das Herz eines gefallenen Kaninchens, welches 4 1/2 Stunden nach dem Tode herausgeschnitten war und nachher 1 St. 40 Min. auf Eis gelegen hat. Die Vorhöfe fingen an zu pulsieren bald nach dem Durchspülen der Kranzgefässe mit der LOCKE'schen Flüssigkeit. S. XXII, B, 9.

0		50 (37 | 37)	Das Herz wurde in den Apparat eingebracht.
2	150		Die Ventrikel fingen sofort an genügend zu pulsieren.
4	150		

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
6	156		
9	160		Eine Kurve aufgenommen : Ampl. 3 1/2 mm.
12	200		Schwer zu zählen infolge der frequenten Pulsation.
		50	
13	—	37 37	*a) Strychnin. nitr. cryst. p.* 1 : 150 T.
14	130		Sofort eine starke Verlangsamung der Pulsation.
15	124		
16	120		Eine Kurve aufgenommen : einige Sekunden pulsierte das Herz noch frequent, nachher langsamer.
17	124		
18	116		
19	116		Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 2 mm.
		50	
20	—	37 37	Normale Flüssigkeit.
21	150		
22	180		
23	180		Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 2 1/3 mm.
24	180		
		50	
25	—	37 37	*b) Strychnin. n.* 1 : 100 T.
26	156		
27	128		
28	104		Eine Kurve aufgenommen : Ampl. 3/4 mm. pulsiert regelmässig.
29	96		Eine starke Verlangsamung der P.
30	90		
		50	
31	—	37 37	Normale Flüssigkeit.
32	92		Durch die Verbindungskanüle wurden 3 milligr. Atropin. sulf. eingeführt.
33	96		Resultatlos, d. h. es ist keine P-Beschleunigung eingetreten.
34	96		
35	120		Es fliesst nur klare Nährflüssigkeit ohne Atropin durch; allmähliche P-Beschleunigung.
—	144		
36	140		
37	144		Eine Kurve aufgenommen ; Ampl. 2 1/3 mm.
		50	
38	—	37 37	*c) Strychn.* 1 : 75 T
39	132		
40	128		
41	108		
42	108		Pulsiert vollständig regelmässig.
43	108		
44	100		Pulsiert schwächer.
45	96		Eine Kurve aufgenommen : die Amplitude kleiner.
46	92		Starke P-Verlangsamung.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
47	—	50 37 37	Normale Nährflüssigkeit.
48	144		
49	160		
50	140		Herz pulsiert regelmässig und stärker.
51	140		
52	144		
53	150		S. Kurve No 88 : Amplitude 4 mm.
54	—	50 37 37	*d) Strychnin. nitr.* 1 : 25 T.
55	132		
56	120		
—	116		Schwächer, aber regelmässig.
57	100		
58	84		S. Kurve No 89 : Ampl. 2 mm., pulsiert regelmässig aber sehr langsam.
59	84		
60	84		
61	88		
62	88		
63	—	60 39 38	Normale Flüssigkeit.
64	108		
65	112		Das Herz pulsiert regelmässig und frequenter.
66	124		
67	132		
68	148		S. Kurve No 90 : Ampl. 3 mm.
69	152		Bedeutende P-Beschleunigung.
70	—	60 39 38	*e) Strychnin* 1 + *Kurarin* 1/2 : 25 T.
71	128		
72	112		Eine Kurve aufgenommen.
73	96		Wie wir sehen, verhindern die Erhöhung des Druckes und der Temperatur den Beginn der P-Verlangsamung nicht.
74	74		Herz pulsiert regelmässig.
75	80		Eine Kurve aufgenommen : kaum merkliche Verringerung der Amplitude und eine starke P-Verlangsamung.
76	76		
77	—	50 39 38	Normale Flüssigkeit.
78	88		
80	90		Arrhythmie.
82	108		Eine Kurve aufgenommen : nach einer statken Kontraktion, folgen 2—3 schwache; eine P-Beschleunigung.
83	116		

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		60	
84	—	39 | 38	*f) Strychn.* 1 + *Kurarin* 1/2 : 25 T.
85	108		Die Arrhythmie verschwand sofort.
86	100		
87	76		Pulsiert vollständig regelmässig.
88	76		Eine Kurve aufgenommen.
		60	
89	—	39 | 39	Normale Flüssigkeit.
90	90		Eine noch stärkere Arrhythmie als früher.
91	116		
92	120		Eine Kurve aufgenommen.
95	150		Starke P-Beschleunigung.
96	152		Eine Kurve aufgenommmen : die Amplitude sehr klein ; deutliche Arrhythmie. Der Versuch wurde unterbrochen.

Erklärung der Zeichnungen auf Tafel I.

Zeichnung 1. — Der WILLIAMS'sche Apparat für die ausgeschnittenen Herzen der Kaltblüter P_1 und P_2-Reservoirs für die Nährflüssigkeit und mit der zu untersuchenden Substanz. m_1, m_2, m_3, m_4, m_5 und m_6-Gummiröhrchen. 3_1 und 3_2-Klemmen. + T-förmige gläserne Rohre mit einem Stöpsel zum Herauslassen der Luft n_1 und n_2-Ventile. C_1 und C_2-zerlegbare Glasröhrchen. C- das Herz. K- metallische Kanüle mit einem doppelten Gang. T-metallische Hülse mit der Herzkanüle. Am Ende von m_6 befindet sich ein spitzwinklig gebogenes Glasröhrchen, welches die durch das Herz durchgestromte Flüssigkeit in den Zylinder ableitet. Das übrige ist aus der Zeichnung ersichtlich.

Zeichnung 2. — LANGENDORFF'scher Apparat für ausgeschnittene Herzen der Warmblüter, wie ich ihn benutzte. 1 : Das Wasserbad mit warmen Wasser zum Erwärmen der Nährflüssigkeit. 2 : Warmer, durchfeuchteter Herzrezipient. 8 : Glasplatte (das Fenster des Rezipienten). 3 : Behälter für die normale Nährflüssigkeit und mit den zu untersuchenden Substanzen. 9 : Glastrichter mit Hahn zum Aufgiessen der Flüssigkeit in das Reservoir. 10 : Eine kurze Glasröhre, welche mit dem Gasometer und dem Manometer verbindet. 11 : T-förmiges Glasröhrchen. 12 : Glashahn mit drei Gängen. 13 : Klemme. 4 : Anschlusskanüle (verbindet das Herz mit den Behältern). 14 : Hg-Thermometer zur Bestimmung der Temperatur der dem Herzen zuströmenden Speiseflüssigkeit. 15 : Thermometer zur Bestimming der Temperatur des Rezipienten. 6 : Die Aufnahmekapsel des Registrierapparates. 7 : Ein metallischer Hahn zum Herauslassen des Wassers aus dem Wasserbade. 16 : Hohler metallischer Würfel mit vier Zweigen (Röhrchen), von denen einer zum Gasometer und einer zum Hg-manometer führt. Die übrigen Teile des Apparates sind auf der Zeichnung nicht eingetragen, um die Hauptteile nicht zu verdecken.

Erklärung der Kurven auf Tafel II—IV.

Die hier beigefügten Kurven stellen Beispiele der qualitativen Veränderungen der Tätigkeit der Warmblüterherzen unter dem Einfluss verschiedener Substanzen dar. Die Kurven sind von rechts nach links zu lesen, d. h. so wie sie aufgenommen wurden. Das erste Stück bedeutet die Kurve der Herztätigkeit vor dem Durchströmen mit der zu untersuchenden Substanz, und das zweite sofort nach dem Aufhören des Fliessens dieser Substanz, d. h. die beiden Kurven charakterisieren die Herztätigkeit während des Durchströmens mit der Nährflüssigkeit vor und dicht nach dem Durchleiten des Giftes. Am Ende jeder kurzen Erklärung eines Beispieles ist angegeben, wo eine ausführlichere zu finden ist, wobei die römische Ziffer die Nummer der Substanz, die arabische die Nummer des Versuches am ausgeschnittenen Warmblüterherzen bedeutet. Die Zeit ist am Ende jeder Tabelle in Sekunden angegebenen. M. bedeutet nicht Mille sondern Million, T. bedeutet Tausend.

N° 2 : Die Kurve der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens während des Versuches mit Digitalinum purum in einer Konzentration 1 : 13 M. (Arrhythmie, Verlangsamung der P und Verringerung der Amplitude der Herzkontraktionen. N° 1 : Herztätigkeit unmittelbar vor dem Versuche mit dem Digitalinum. N° 3 : Kurve der Herztätigkeit nach dem Versuch mit Digitalin (ungünstige Nachwirkung). Ausführlicheres siehe bei Substanz III, Versuch 1.

No 5 : Infus. fol. Digitalis purp. 1 : 2 4/10 M. (Vergrösserung der Amplitude und eine geringe Verlangsamung der P). No 4 : vor, No 6 : nach (günstige Nachwirkung). Siehe V, 4.

No 8 : Strophanth. Thoms 1 : 2 M. (*a* : Verlangsamung der P und eine Vergrösserung der Amplitude, *b* und *c* : P-Beschleunigung und Beginn der Arrhythmie, *d* : starke Verringerung der Amplitude, Beschleunigung der P und eine Arrhythmie). No 7 : vor, No 9 : nach (Arrhythmie als Nachwirkung). S. VII, 2.

No 11 : Adonidin : 1 : 1/2 M. (Vergrösserung der Amplitude), No 10 : vor, No 12 : nach. S. VIII, 1.

No 13 : Adonidin 1 : 1/3 M. (Vergrösserung der Amplitude), No 12 : vor, No 14 : nach. S. VIII, 1.

No 16 : Helleborein 1 : 1 1/2 M. (starke Verkürzung der Amplitude), No 15 : vor, No 17 : nach (ungünstige Nachwirkung). S. IX, 4.

No 19 : Coronillin 1 : 3 M. (Verlängerung der Amplitude), No 18 : vor, No 20 : nach (günstige Nachwirkung). S. X, 2.

No 22 : Coronillin 1 : 2 M. (Verlängerung der Amplitude), No 21 vor, No 23 : nach. S. X, 6.

No 25 : Coronillin 1 : 1 M. (Verlängerung der Amplitude), No 24 : vor, No 26 : nach. S. X, 10.

No 27, *a* und *b*. Coronillin 1 : 1/5 M. (als Nachwirkung, Arrhythmie mit einer starken P-Verlangsamung). S. X, 18.

No 29 : Baryum chloratum 1 : 1/10 M. (Vergrösserung der Amplitude), No 28 : vor, No 30 : nach. S. XI, 3.

No 31 : Baryum chloratum 1 : 1/40 M. (Vergrösserung der Amplitude, Verlangsamung der P und Arrhythmie). S. XI, 5*b*.

No 33 : Pyramidon 1 : 4 M. (Regulierung des Rhythmus und Vergrösserung der Amplitude), No 32 : vor, No 34 : nach (Wiederholung der Arrhythmie). S. XII, 1.

No 36 : Pyramidon 1 : 4/10 M. (Vergrösserung der Amplitude), No 35 : vor, No 37 : nach. S. XII, 7.

No 39, *a* und *b* : Sperminum hydrochl. pro inject. Pöhl 1 : 10 T. (starke Vergrösserung der Amplitude *(a)* und nach einer 1/4 Stunde eine Arrhythmie *(b)*, No 38 : vor, No 40 : nach. S. XIII, 1.

No 42 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 6600 (Regulierung des Rhythmus), No 41 : vor (starke Arrhythmie), No 43 : nach (wieder Arrhythmie). S. XIII, 8.



N° 45 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 6600 (starke Vergrösserung der Amplitude). N° 44 : vor, N° 46 : nach. S. XIII, 9.

N° 48 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 5000 (starke Vergrösserung der Amplitude), N° 47 : vor, N° 49 : nach. S. XIII, 10.

N° 51 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 5000 (starke Verlängerung der Amplitude und Rhythmusregulierung), N° 50 : vor (deutliche Arrhythmie), N° 52 : nach. S. XIII, 11.

N° 54 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 3300 (starke Verlängerung der Amplitude und Regulierung des Rhythmus). S. S. XIII, 13.

N° 57 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 3300 (Verkürzung der Amplitude und eine starke Arrhythmie, Herz eines Weibchens), N° 56 : vor. S. XIII, 18.

N° 59 : Serum antidiphthericum 12 1/2 % : 100 (Amplitude ist nicht kleiner geworden), N° 58 : vor, N° 60 : nach. S. XV, 1.

N° 62 : Yohimbinum hydrochl. RIEDEL 1 : 4 M. (starke Verkürzung der Amplitude), N° 61 : vor, N° 63 : nach (ungünstige Nachwirkung). S. XVI, 1.

N° 65 : Yohimbinum hydrochl. RIEDEL 1 : 3 M. (Verkürzung der Amplitude), N° 64 : vor, N° 66 : nach (Verkürzung der Amplitude als Nachwirkung). S. XVI, 2.

N° 68 : Yohimbinum hydrochl. RIEDEL 1 : 4/10 M. (starke Verkürzung der Amplitude), N° 67 : vor, N° 69 : nach (Amplitude hat sich nicht wiederhergestellt). S. XVI, 6.

N° 71 : Veronal 1 : 800 T. (Verkürzung der Amplitude und Arrythmie), N° 70 : vor, N° 72 : nach (Arrythmie). S. XVII, 3.

N° 73 : Vor der Veronaleinwirkung. N° 74 : Nachwirkung des Veronals 1 : 400 T. (Verkürzung der Amplitude und Arrythmie), N° 75 : etwas später (starke Arrhythmie). S. XVII, 4.

N° 77 : Chin. mur. 1 : 1 M. (Regulierung des Rhythmus), N° 76 : vor, N° 78 : nach. S. XIX, 2.

N° 80 : Chin. mur. 1 : 400 T. (Verkürzung der Amplitude), N° 79 : vor, N° 81 : nach (Arrhythmie). S. XIX, 3.

N° 83 : Strychn. nitr. 1 : 300 T. (P-Verlangsamung und Amplitudenverkürzung), N° 82 : vor. S. XXII, 2.

N° 85 : Strychn. nitr. 1 : 200 T. (P-Verlangsamung und Amplitudenverkürzung), N° 84 : vor, S. XXII, 4.

N° 87 : Strychn. nitr. 1 : 100 T. (Regulierung des Rhythmus, P-Verlangsamung und Verkürzung der Amplitude), N° 86 : vor. S. XXII, 7.



No 89 : Strychnin. nitr. 1 : 25 T. (Verlangsamung der P und Verkürzung der Amplitude), No 88 : vor, No 90 : nach. S. XXII, *d*.

No 92 : Arecolin. hydr. 1 : 1 6/10 M. (Starke P-Verlangsamung), No 91 : vor, No 93 : nach, (vollständige Wiederherstellung der Herztätigkeit). S. XXIII, 3.

No 95 : Arecolin. hydr. 1 : 6/10 M. (P-Verlangsamung und Stillstand), No 94 : vor, No 96 : nach, (vollständige Wiederherstellung der Herztätigkeit). S. XXIII, 4.

No 88 : Muscarin hydr. 1 : 200 T. (Stillstand), No 69 : Zusatz von Kurarin (Wiederherstellung der P und Verlängerung der Amplitude), No 97 : vor, No 100 : nach. S. XXV, 2, *a*.

No 102 : Nicotin. hydr. 1 : 200 T. (Regulierung des Rhythmus und Verlängerung der Amplitude), No 101 : vor, No 103 : nach. S. XXVI, 8.

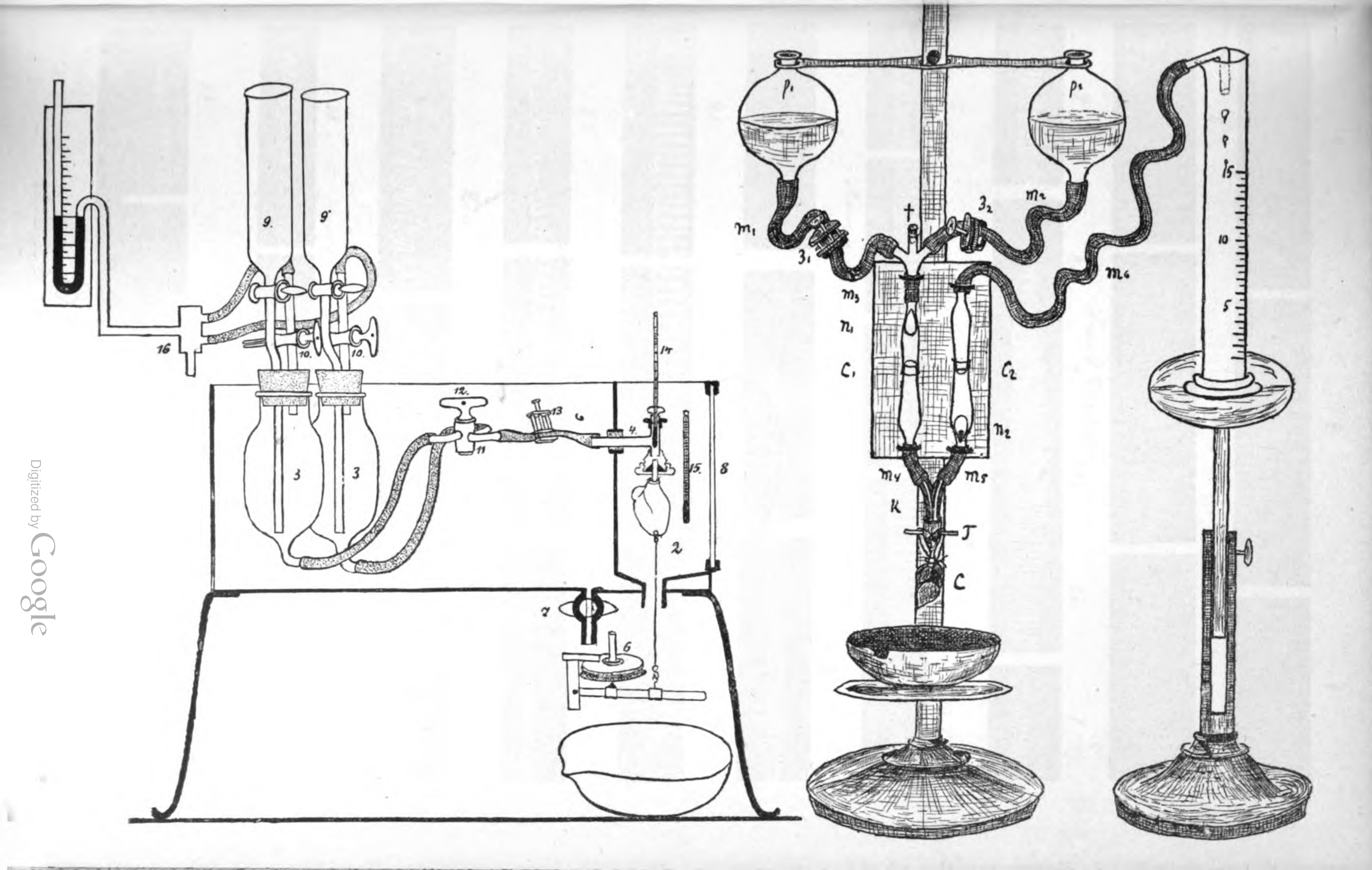
No 105 : Nicotin. hydr. 1 : 50 T. (Beschleunigung der P und Verlängerung der Amplitude), No 104 : vor. S. PXVI, 6.

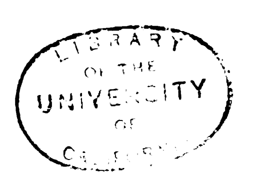
No 107 : Nicotin. hydrochl. 1 : 10 T. (Vergrösserung der Amplitude und Regulierung des Rhythmus), No 106 ; vor. S. XXVI, 9.

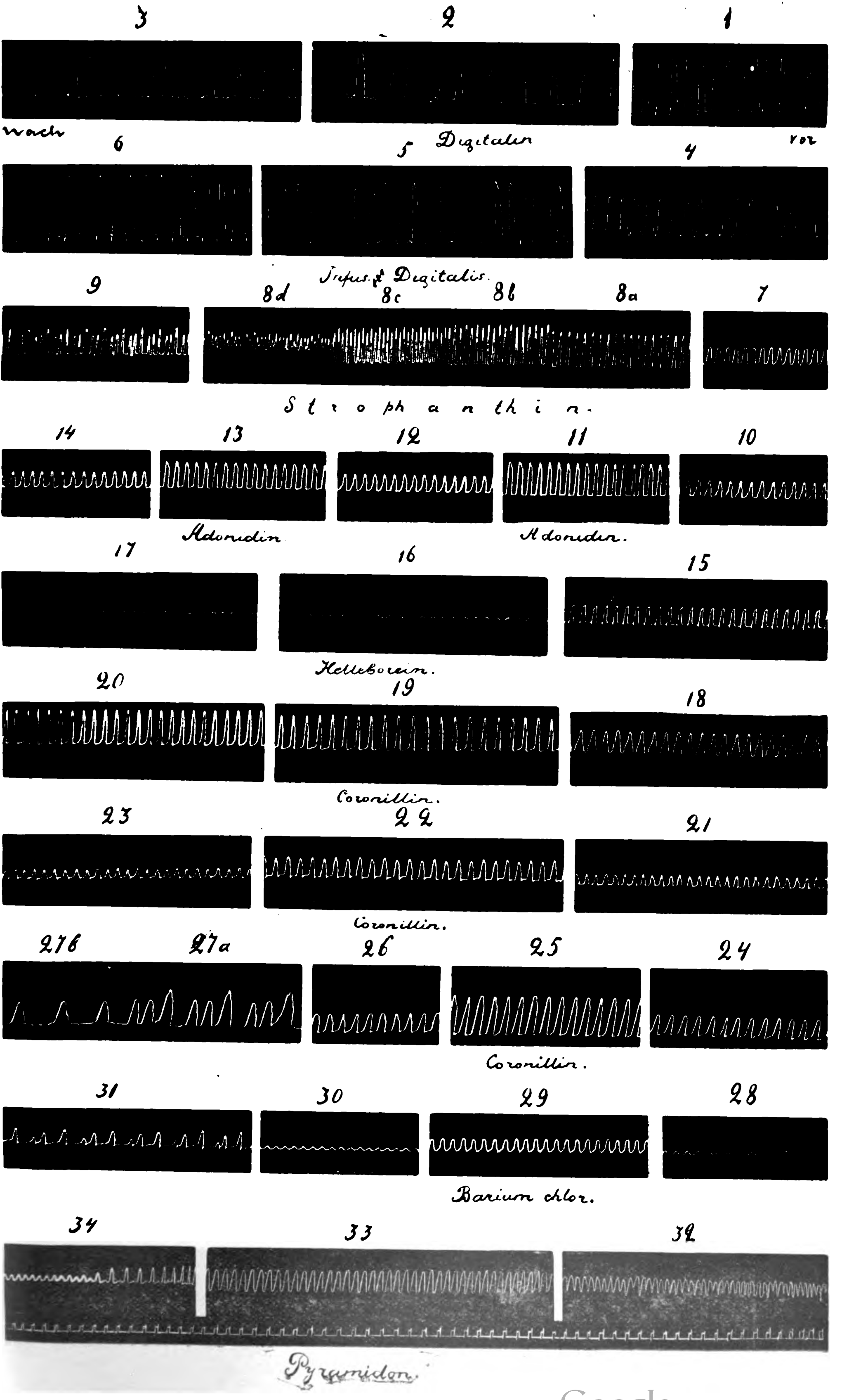
No 109 : Nicotin. hydr. 1 : 100 T. (Vergrösserung der Amplitude. No 108 : vor, No 110 : nach. S. XXVI, 4.

No 112, *a* und *b* : Aconitin. h. 1 : 300 T. (Beschleunigung der P und Verkürzung der Amplitude), No 111 : vor. S. XXVII, 7.

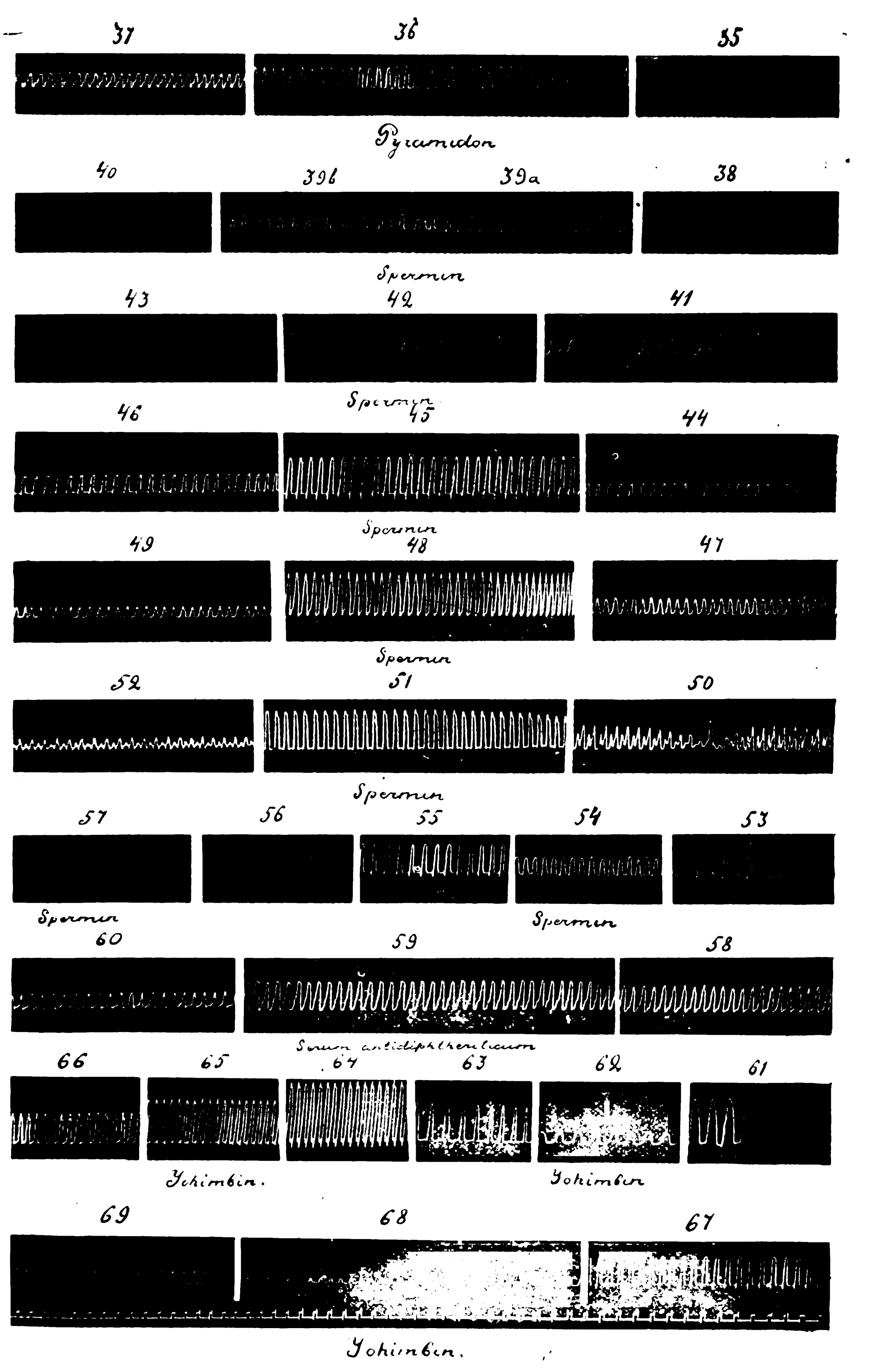
Alles, was ich hier die Möglichkeit hatte mitzuteilen, verdanke ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr R. Kobert, welcher mir das Thema gab, mir alles für meine Arbeit Nötige zur unbeschränkten Verfügung stellte und mir in jeglicher Beziehung immer und mit der grössten Bereitwilligkeit behülflich war, wo er nur konnte, wofür ich ihm hiemit an dieser Stelle *meinen aufrichtigsten und tiefgefühltesten Dank ausspreche*. Herrn Professor Dr Langendorff danke ich in meinem und Prof. Kobert's Namen für vielfache Beihilfe namentlich bei der Herrichtung des Apparates und der Erlernung der Methodik.

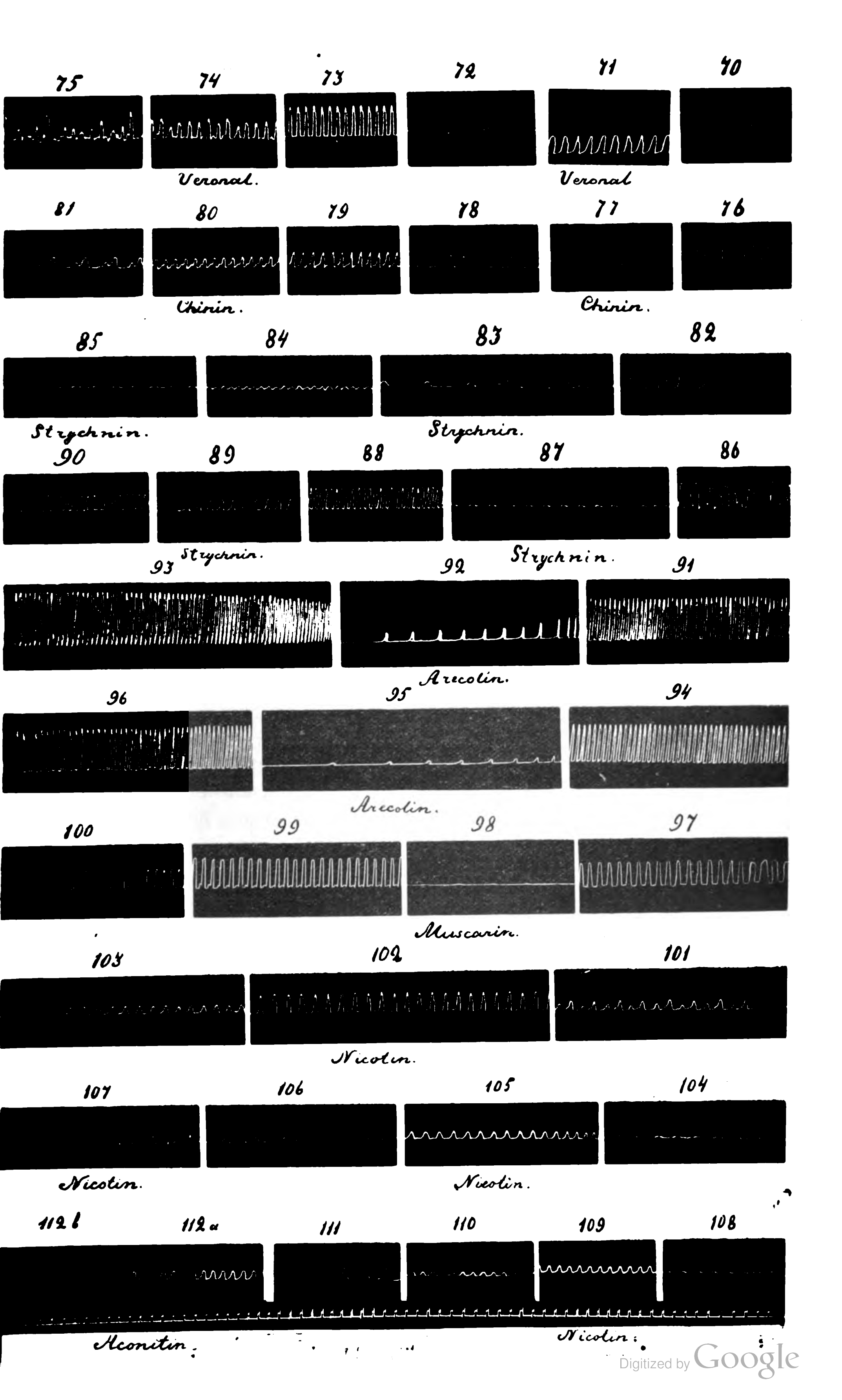

9.
9'
10.
10.
16
3
3
12.
11
13
4.
14
15.
8
2
7
6
p1
p2
m1
m2
m3
m4
m5
m6
n1
n2
C1
C2
K
J
C
15
10
5

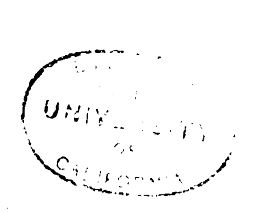

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF



3
2
1
wach
6
Digitalin
vor
5
4
Infus. Digitalis.
9
8d
8c
8b
8a
7
Strophanthin.
14
13
12
11
10
Adonidin
Adonidin.
17
16
15
Helleborein.
20
19
18
Coronillin.
23
22
21
Coronillin.
27b
27a
26
25
24
Coronillin.
31
30
29
28
Barium chlor.
34
33
32
Pyramidon.


37
36
35
Pyramidon
40
39b
39a
38
Spermin
43
42
41
Spermin
46
45
44
Spermin
49
48
47
Spermin
52
51
50
Spermin
57
56
55
54
53
Spermin
Spermin
60
59
58
Serum antidiphthericum
66
65
64
63
62
61
Yohimbin.
Yohimbin
69
68
67
Yohimbin.


75
74
73
72
71
70
Veronal.
Veronal
81
80
79
78
77
76
Chinin.
Chinin.
85
84
83
82
Strychnin.
Strychnin.
90
89
88
87
86
Strychnin.
Strychnin.
93
92
91
Arecolin.
96
95
94
Arecolin.
100
99
98
97
Muscarin.
103
102
101
Nicotin.
107
106
105
104
Nicotin.
Nicotin.
112 b
112 a
111
110
109
108
Aconitin.
Nicotin.



AUS DEM LABORATORIUM FÜR ALLGEMEINE PATHOLOGIE DER KAIS. UNIVERSITÄT WARRCHAU.

Ueber die Einführung hypertonischer Lösungen ins Blut

VON

N. USCHINSKY.

Es ist bekannt, dass der höhere Organismus eine chemische Beständigkeit des Mediums, in welchem seine Zellen leben, des Blutes und der Lymphe, zu bewahren bestrebt ist. Dasselbe gilt auch für molekulare Verhältnisse. In beiden Fällen spielen die Gewebe eine nicht unbedeutende Rolle. Bald nehmen sie Salze ein, bald scheiden sie dieselben wieder ins Blut aus und erhalten auf diese Weise die erwähnte Beständigkeit des letzteren.

Diese Fähigkeit der Gewebe erscheint um so merkwürdiger, wenn wir uns erinnern, dass überhaupt die Gewebe eine höhere molekuläre Konzentration als das Blut besitzen Nach meinen Bestimmungen (1) ist die Gefrierpunktserniedrigung des Lebergewebes des Kaninchen 0,68—0,71°C., die des Nierengewebes 0,78°C.

Nach KRAUS (2) zeigt der Mäusepressaft eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,83°C. CASTAIGNE et RATHERY (3) haben gezeigt, dass eine NaCl-Lösung mit $\Delta = 0{,}78$°C. dem Nierengewebe isotonisch ist. SABATTANI (4)

(1) Arbeiten d. russisch-Mediz.-Geselleschaft der Universit. Warschau. Bd. 13, 1901 (Russisch).

(2) Deut. Med. Wochenschr., No 14, 1903. Siehe auch FREDERICQ: *Cryoscopie des solides de l'organisme*. Bullet. de l'Acad. de Méd. de Belgique, XVI, 10.

(3) Arch. de Méd. expér. Septembre 1903.

(4) Journal de physiol., Nov. 1901 et Arch. ital. de biol., 1901.

giebt noch niedrigere Ziffern für Gewebe; nichts desto weniger sind die Gewebe im Stande, nicht nur dem Blute den Ueberschuss ihrer Jonen abzugeben, sondern auch manchmal aus dem Blute Salze aufzunehmen; sie wirken in diesen Fällen wie eine elastische Feder, welche alle Stösse in der Sphäre der Molekularverhältnisse ausgleicht.

Als Beispiel führe ich folgende Beobachtungen an. Wir machten bei Kaninchen alle 2—3 Tage im Laufe von 2—3 Wochen Aderlässe; jedes Mal wurde dem Tiere ungefähr 1/6 des gesammten Blutes entzogen. Trotz der grossen Verdünnung des Blutes, welche aus dem Hämoglobingehalte zu ersehen war, änderte sich der Gefrierpunkt des Blutes nicht. Das osmotische Aequivalent des Blutes wurde hier sicherlich durch die Gewebe regulirt. Zum Beispiel :

Dat.	Gewicht des Kaninchens in gr.	Blutentnahme in c.c.	BEMERKUNGEN	Δ des Blutes
8/II 04	2150	25	mit 80 % Hb-Gehalt (nach Gowers)	— 0,535°
10/II 04	2230	25		— 0,54°
12/II 04	1945	25		— 0,54°
15/II 04	1945	22	Krämpfe; 20 c.c. NaCl-Lösung	
			mit Δ = — 0,41°C. eingeführt	— 0,54°
22/II 04	1660	22	Krämpfe; NaCl-Lösung	— 0,55°
26/II 04	1320	12	Hb-Gehalt 30 % nach Gowers	— 0,551°

Herr Dr Fedorowitsch hat in unserem Laboratorium Versuche angestellt, welche beweisen, dass gleich nach dem Aderlass der Gefrierpunkt des Blutes sinkt, der Verdünnung ungeachtet. (Die flüssigen Bestandteile des Blutes ergänzen sich ja, wie bekannt, früher als die festen.)

Nach deutlicher erscheint die Richtigkeit des Gesagten bei Einführung von anisotonischen Lösungen ins Blut, besonders bei gleizeitiger Extirpation der Nieren.

So haben sich Achard et Loeper (1) davon überzeugt, dass nach Injektion von destilliertem Wasser oder NaCl-Lösung mit Δ = —0,4 1°C. in das Blut von Kaninchen der Gefrierpunkt des Blutes bald zur Norm wiederkehrt, sogar bei Tieren mit unterbundenen pedicula renum. Dieselben Autoren haben früher (2) eine höchst interessante Beobachtung gemacht, dass, obschon nach NaCl-Einspritzung die chemische Analyse ein Vermehrung der Salzgehaltes im Blute zeigt, doch dessen

(1) Société de Biologie. 15 février 1902.

(2) Ibidem, 1901.

Gefrierspunktserniedrigung wenig verändert wird. Die Autoren suchen dies durch die Tätigkeit des Organismus, die Dissotiation der Salze zu regulieren, zu erklären. Im Jahre 1902 kam auch O. LOEWI (1) zu dem Schlusse, dass nicht alle Salze und Krystalloide sich im Organismus in freiem dissotiationsfähigem Zustande befinden; ein aliquoter Teil derselben soll in Verbindung mit Kolloiden stehen und so keinen Anteil an osmotischen Prozessen haben.

Diese Ergebnisse bewogen mich einige Beobachtungen zu machen, um die molekularen Beziehungen zwischen Geweben und Blut kennen zu lernen. Ich habe starke anisotonische Lösungen von NaCl, Na_2SO_4, Glukose, Rohrzucker, Harnstoff ins Blut injiziert, und alsdann Δ der Gewebe und des Blutes genau bestimmt.

NaCl wurde in 10 %-Lösung und in Mengen von 2—2,4 gr. Salz pro Kilogr. Tier ins Blut injiziert. Andere Stoffe wurden, wie erwähnt, in dem 10 % NaCl isotonischen Lösungen gegeben, das heisst Na_2SO_4 in 29 %, Glukose in 60 %, Rohrzucker in 115 %, Harnstoff in 10 %-Lösung.

Die Bestimmung des Gefrierpunktes der Gewebe bringt manche Schwierigkeiten mit sich und kann nur annähernd festgestellt werden. Das Organ von einem durch Aderlass und Gehirnstich getöteten Tiere wurde mit einer Scheere zerkleinert und möglichst schnell im Porzellanmörser zu einem gleichförmigen Brei zerrieben, sodass im Kryoskop das Umrühren ausgeführt werden konnte.

Die Resultate müssen gewiss cum grano salis genommen werden, indessen wir sind bis jetzt noch nicht im Besitze einer besseren Methodik. Ich beschäftige mich augenblicklich mit dieser Frage und hoffe bessere Resultate vielleicht mit dem Pressaft zu erhalten; diese vorliegende Arbeit ist aber mit der erwähnten Methodik ausgeführt worden.

Einführung der NaCl-Lösung.

Die Resultate sind in Tafeln I und II dargestellt.

In allen Versuchen, an normalen Kaninchen und an solchen, deren Nieren extirpiert wurden, sehen wir ein merkliches Sinken des Δ der Organe, besonders der Leber; während der Gefrierpunkt des Blutes mehr oder weniger schnell zur Norm zurückzukehren sucht. Bemerkenswert ist diese Erscheinung an Tieren nach Exstirpation der Nieren; hier sinkt Δ der Leber viel bedeutender.

Im Darmkanal ist eine besonders grosse Anhäufung von Flüssigkeit

(1) Arch. f. experiment. Pathologie, Bd. 48.



nicht zu bemerken; dieselbe hat fast immer eine Gefrierpunktserniedrigung von 0.71°C.—0,76°C. Oft ist die Darmflüssigkeit grünlich gefärbt, was auf eine starke Gallenausscheidung hinweist.

Einführung der Na_2SO_4-Lösung.

Eine 29 % Na_2SO_4-Lösung verursacht keine bemerkengswerten Erscheinungen im Blute, selbst bei Dosen von 5,5—5,7 gr. Na_2SO_4 pro Kilogramm des Tieres.

Die Gefrierpunktserniedrigung der Leber ist hier kleiner als bei Eingabe von NaCl.

Im Darmkanal ist keine Anhäufung von Flüssigkeit zu bemerken; manchmal war es schwer, aus dem Dünndarm genügende Mengen Flüssigkeit für die kryoskopische Untersuchung zu sammeln. Das Peritoneum zeigt gleichfalls keinerlei Flüssigkeitansammlung, auch nicht bei Tieren mit extirpierten Nieren. Man bekommt den Eindruck, dass die Na_2SO_4 Wirkung auf die Gefässe weniger schädlich ist als die des NaCl. Vergleiche Tafel II.

Einführung von Traubenzucker ins Blut.

Bei Einführung einer 60 % Glukose-Lösung in Mengen von 12—15 gr. Glukose pro Kilogr. Kaninchen mit gesunden Nieren, wird eine grosse Masse des Zuckers in kurzer Zeit im Harne ausgeschieden, und das Tier bietet manchmal, ausser einer gewissen Schläfrigkeit, keine besonderen Erscheinungen dar. Bei Tieren, deren Nieren extirpiert wurden, erscheinen oft 1—1 1/2 Stunden nach der Einspritzung fibrilläre Zuckungen der Muskeln, welche bei Bewegungsversuchen in allgemeine Krämpfe übergehen.

Der kryoskopische Punkt des Blutes kehrt langsamer zur Norm als bei NaCl-Einspritzungen (wie es auch zu erwarten ist, wenn man die Molekülgrössen mit einander vergleicht). Δ des Dündarminhaltes, welcher sich in mässigen Quantitäten ansammelt, schwankt zwischen 0,69—0,78°C.

Die Leber nimmt einen grossen Anteil an der Entfernung des Traubenzuckers aus dem Blute. Ihr Gefrierpunkt sinkt aber wenig, da die krystalloide Glukose in kolloides Glykogen übergeht, wovon ich mich durch mikroskopische Untersuchung überzeugt habe. Die Leber erscheint dabei mit Glykogen überfüllt. In den meisten Fällen konnte man bei auftretenden Krämpfen im Blute Azeton durch Abdestillieren mit Ac. tartaricum nachweisen. (Siehe Tafel IV.)

Einführung von Rohrzucker ins Blut.

Die Einführung von 115 %-Lösung dieses Zuckers in Dosen bis 23 gr. pro Kilo wird von den Kaninchen leichter vertragen, als die der Glukose. In allen Geweben und Flüssigkeiten solcher Tiere konnte man nach einiger Zeit Glukose konstatieren. Das Kochen der Gewebe 3 Stunden nach Einführung des Rohrzuckers mit schwacher H_2SO_4 bewirkte eine Erhöhung der Menge der Glukose.

Manchmal waren auch hier Muskelzuckungen zu sehen, welche aber nicht früher als 2 1/2—3 1/2 Stunden nach der Zuckereinführung zum Vorschein kamen.

Die kryoskopischen Ergebnisse unterscheiden sich wenig von denen bei Glukoseeinspritzung. In der Leber konnte man mikroskopisch immer grosse Quantitäten von Glykogen wahrnehmen. (Tafel III.)

Einführung von Harnstoff.

Die 10 %-ige Harnstofflösung wurde in Mengen bis zu 2—3 gr. Harnstoff pro Kilo Tier injiziert. 1 1/2 Stunden nach Einführung erscheinen heftige Krämpfe, Opistotonus, Koma und Tod. Im Beispiele der Tafel IV war 1 1/2 Stunden nach Einspritzung 0,7 % Harnstoff im Blute, im Inhalte des Dünndarmes 1,3 % nachweisbar, Δ der Leber ist bis auf — 0,82°C. gesunken.

Aus den angeführten Experimenten ergiebt sich, dass auch nach Extirpation der Nieren die eingespritzen Stoffe nicht im Blute bleiben, sondern dass sie von gewissen Organen: Leber, Muskeln, aufgenommen und teilweise auch ins Darmlumen ausgeschieden werden. Die Salze bilden dabei wahrscheinlich eine Verbindung mit Kolloiden, wie es ACHARD und LOEPER für NaCl, OTTO LOEWI für Phosphate gesehen haben; Kohlehydrate gehen in Kolloide über. Es werden also vom Organismus alle Mittel in Tätigkeit gesetzt, um den osmotischen Druck des Blutes zu regulieren.

Zum Schlusse seien einige Bemerkungen über die Bedingungen der Ausscheidung des grossen NaCl-Mengen durch die normale Niere gestattet. Bald nach Einführung wird das gesammte eingeführte Salz ausgeschieden, und in manchen Fällen wird sogar eine grössere Quantität NaCl, durch den Urin eliminiert als eingeführt worden war.

Die kryoskopische und chemische Analyse des Harnes zeigt, dass bei weitem nicht die gesammte Menge von NaCl, welches nach MOHR oder VOLHARD bestimmt werden kann, als solches ausgeschieden wird. Es



erscheint vielmehr ein Teil davon in dissoziierter Form an irgend eine Substanz gebunden.

Δ (Gefrierpunkt) und $\varkappa$ (Leitungsvermögen des Harnes) ändern sich nicht parallel mit dem Gehalt an NaCl, wie dies aus Tabelle IV. ersichtlich ist. Bei 2,6 % NaCl-Gehalt war Δ des Harnes = — 0,91°C., also höher als es zu erwarten wäre, wenn der Harn nichts ausser NaCl enthielte. 1 % NaCl gefriert bei — 0,605°C.; 2,6 % bei — 1,56°C.; und unser Harn mit 2,6 % NaCl gefriert bei 0,91°C.! Weiter, $\varkappa$ desselben Harns mit 2,6 % NaCl ist gleich 227×10^{-4}; $\varkappa$ des Harns mit 0,8 % NaCl = $2\ 9 \times 10^{-4}$. Das Leitungsvermögen aber der 2,6 % NaCl ist gleich 368×10^{-4}; der der 0,8 % NaCl-Lösung 128×10^{-4}. (Unmittelbare Bestimmung und Berechnung nach Kohlrausch und Hohlborn.)

Bis jetzt ist es mir nicht gelungen den Zustand, in welchem sich das NaCl befindet, zu bestimmen. Bei der Titration mit Silbernitrat wird das gesammte Cl ausgefällt. Beim Sieden bleibt die NaCl-Verbindung ungestört, da Sieden sehr wenig Δ und $\varkappa$ des Harnes ändert. Und endlich, Verdünnung (siehe Rubrik $\frac{\varkappa \infty}{\varkappa}$ der Tafel IV) hat auch kein besondere Wirkung. $\frac{\varkappa \infty}{\varkappa}$ ist hier gleich 1,5 — 1,65; für NaCl-Lösungen aber ungefähr 1,9. Also in unserem Falle bekamen wir keine volle Dissotiation des NaCl. N-Bestimmungen zeigen nur eine unbedeutende Vergrösserung der N-Ausscheidung.

TAFEL I.

Gewicht des Kaninchens	Menge der eingeführten 10 % NaCl-Lösung in c.c.	NaCl pro Kilo	Menge des Harnes	NaCl im Harne	Gefrierpunktserniedrigung (Δ)						Zeit zwischen Einspritzung d. NaCl und Bestimmung
					Harn	Blut	Leber	Niere	Muskel	Gehirn	
1900	Normales Tier				—1.89	0.54	0.68	0.79	—	—	—
1950					—	0.55	0.66	0.78	—	—	—
1900					—	0.545	0.69	0.785	—	—	—
2015					—	0.54	0.68	0.79	—	—	—
2600	Zu falliger Tod durch Aderlass.				—	0.56	0.75	0.88	—	0.68	—
Einspritzung von 10 % NaCl einem Tiere mit gesunden Nieren.											
2250	15	0.7	70	—	1.66	0.545	0.85 (?)	0.87	—	—	1 Stunde
2475	23	0.9	30	—	1.94	0.55	0.71	0.94	—	—	3 Stunden
2100	20	0.95	—	—	1.11	0.61	—	0.94	—	—	1 1/2 St.
3280	37	1.2	120	—	1.15	0.60	0.85	0.84	0.89	—	1 1/2 St.
2580	40	1.6	—	—	—	0.68	0.82	0.85	0.91	—	15 Minut.
1920	30	1.5	135	3.38	1.64	0.63	0.80	0.92	—	0.80	3 Stunden
2080	40	2.0	—	—	1.00	0.68	0.87	0.91	0.89	—	1/2 Stunde
1880	37	2.0	140	3.27	—	0.64	0.75	0.83	—	—	1/2 Stunde
2575	50	2.0	125	5.04	—	0.59	0.78	0.93	—	0.67	20 St.
2090	40	2.0	210	6.06	1.35	0.56	0.73	0.86	—	—	20 St.
1770	40	2.2	140	3.0	1.04	0.72	0.84	0.90	—	0.82	2 1/2 St.
2580	62	2.5	190	6.0	1.25	0.74	1.02	1.03	—	0.84	3 Stunden
2080	55	2.5	200	—	1.15	0.77	1.04	0.91	0.95	—	2 Stunden
2180	60	3.0	80	—	1.09	0.77	0.99	0.89	0.99	—	2 Stunden

TAFEL II.

Gewicht des Kaninchens	Menge der eingeführten 10 % NaCl-Lösung	NaCl pro Kilo	GEFRIERPUNKT (Δ) Blut	Leber	Niere	Flüssigkeit im Peritoneum	Flüssigkeit aus d. Dünndarme	Zeit	
Einführung v. 10 % NaCl u. Unterbindung d. Ureteren.									
2030	40	2.0	0.72	1.08	0.82	—	0.76	3 St.	
2060	30	1.5	0.68	0.88	0.73	0.71	0.64	24 St.	
2220	44	2.0	0.715	0.76	0.75	—	—	22 St.	
2050	30	1.5	0.63	1.05	0.72	0.63	0.67	2 1/2 St	
Einführung v. 10 % NaCl u. Extirpation d. Nieren.									
1520	2.25	1.5	0.71	0.77	—	—	0.76	23 St.	
1800	36.0	2.0	0.69	0.95	—	0.68	0.73	3 1/4 St.	
20 % NaCl									
2550	25	2.0	0.73	1.07	—	—	0.86	1 3/4 St.	NaCl im Dünndarme ungefähr 0,80 %.
2400	24	2.0	0.77	1.01	—	—	0.81	2 1/2 St.	Δ d. Blutes unmittelbar nach der Einspritz. = 0,88°C; NaCl im Blute am Ende des versuches 1,012 %.
Einführung d. 29 % Na_2SO_4; Extirpation der Nieren.									
1970	40	5.3	0.63	0.83	—	—	0.65	3 3/4 St.	
1800	36	2.0	0.57	0.67	—	—	0.61	2 1/2 St.	
2920	60	2.0	0.60	0.67	—	—	0.56	3 St.	
2520	62	2.5	0.58	0.72	—	—	0.61	3 St.	

TAFEL III.

Gewicht des Kaninchens	Menge der eingeführten Lösung	Zucker pro Kilo	(Δ)					Zeit	
			Blut	Leber	Niere	Flüssigkeit im Peritoneum	Dünndarm		
Einführung de 60 % Glukoselösung.									
1650	40	14	0.85	0.83	—	—	0.79	1 St.	Extirpat. beider Nieren.
2130 (dasselbe Tier)	42	12	—0.58	—	—	—	—	3 St.	Nieren gesund; nacher Extirpat. d. Nieren. Hämoglobin vor Einspritzung 68 %; 23 Stunden später 58 % n. GOWERS.
1926 (dasselbe Tier)	40	12	0.73	0.85	—	0.76	—	1 1/2 St.	Krämpfe. Azeton im Blute.
2240	44	12	0.72	0.82	—	0.76	0.75	1 1/2 St.	Extirpat. der Nieren Krämpfe. Azeton im Blute.
1830	36	12	0.72	0.82	—	0.75	—	2 St.	Extirpat. der Nieren Azeton im Blute.
2600	52	12	0.67	0.81	—	0.70	0.62	3 St.	Extirpat. der Nieren. Keine Krämpfe; kein Azeton
1690	35	11.8	0.52	0.75	—	0.55	0.57	4 1/2 St.	Extirpat. der Nieren keine Krämpfe; kein Azeton.
2120	54	14	0.70	—	—	0.71	0.69	2 1/2 St.	Extirpat. der Nieren keine Krämpfe; Azeton in Spuren.
Einführung de 115 % Rohrzuckerlösung.									
2020	40	23	0.69	0.98	—	—	0.77	3 St.	Extirpat. der Nieren.
Einführung de 10 % Harnstofflösung; Extirpat. der Nieren.									
1925	40	3	0.70	0.82	—	—	0.71	1 1/2 St.	Sehr starke Krämpfe; Harnstoff im Dünndarm 1,3 %; im Blute 0,68 %.

TAFEL IV.

Tag u. Monat	Gewicht des Kaninchens	% NaCl im Harne	Δ d. Harnes (Δ u.)	$\frac{\Delta u}{\Delta NaCl}$	$\varkappa_{250} \times 10^4$	$\frac{\varkappa_\infty}{\varkappa_{25}}$	
10/XI 03	2660	0.95	1.60	3	161	1.64	11/XI, 45 c.c. 10 % NaCl ins Blut eingespritzt.
12/XI	2650	2.6	0.91	0.58	227	—	
14/XI	—	0.6	1.88	5.0	213	—	
15/XI	—	0.8	2.26	4.7	229	1.75	
20/XI	—	0.88	2.63	5.0	200	2.26	20/XI, 45 c.c. 10 % NaCl ins Blut.
21/XI	2655	2.86	1.70	1.0	298	1.65	
22/XI	—	0.67	1.71	4.3	147	1.92	
25/XI	—	1.18	2.85	4.7	225	—	
29/XI	2670	1.2	2.58	3.6	216	1.94	
2/XII	—	0.9	—	—	—	—	2/XII, 45 c.c. 10 % NaCl ins Blut.
3/XII	—	2.5	1.29	0.86	275	1.49	
4/XII	2630	2.20	3.13	2.37	255	1.66	
5/XII	—	0.72	2.03	4.74	127	1.55	
6/XII	—	1.0	2.82	4.7	312	1.9	
Anderes Tier.							
6/XII	2160	1.4	2.87	3.42	—	—	
8/XII	—	—	—	—	—	—	8/XII, 40 c.c. 10 % NaCl ins Blut.
9/XII	2200	2.3	2.14	1.6	344	1.43	
10/XII	2200	0.27	1.07	6.6	167	1.32	
11/XII	—	0.34	1.31	6.5	168	1.43	
12/XII	—	0.28	—	—	197	—	

Istituto Farmacologico dell'Università di Camerino.

Sul meccanismo dell'azione ematogena dei metalli pesanti

Nota preventiva

DEL

Prof. F. A. FODERÁ.

Sulla questione dell'assorbimento del ferro medicinale non credo debba farsi luogo più oltre a discussioni : i fatti positivi sono ormai così numerosi, sono stati con tanta diligenza raccolti, e vagliati con tanto acume di critica, che a parer mio non lasciano alcun dubbio.

Le ricerche del Prof. Cervello poi hanno dimostrata oziosa qualunque distinzione fra i preparati ferruginosi, mettendo in evidenza il fatto, di importanza capitale per la farmacologia del ferro, che cioè qualunque sia la forma che riveste il preparato marziale, esso finisce sempre col subire le medesime vicende nell'organismo, finisce perciò col presentarsi all'assorbimento sotto unica forma.

Quello che è ancora oggetto di discussione è il modo con cui si svolge l'azione medicatrice del ferro.

Alla dottrina più antica, secondo cui il ferro somministrato andrebbe a fissarsi direttamente nel sangue, nessuno più sottoscriverebbe : a parte le tante obbiezioni che si possono muoverle contro, sta il fatto, anche questo illustrato dal Prof. Cervello, che il potere ematogeno non è proprietà esclusiva del ferro, come per tanto tempo fu ammesso, ma invece caratteristica comune dell'azione dei metalli pesanti, e possiamo aggiungere anche dei metalli nobili, dietro quanto potei rilevare nelle mie esperienze col tachiolo.



Io mi dispenso dal lusso di una facile erudizione sulle varie teorie che si sono immaginate per spiegare l'azione del ferro: ricordo soltanto che la stessa teoria del Bunge, così seducente e, dal punto di vista dei fatti terapeutici, così ingegnosa, se dà agio a spiegare anche i benefici effetti che si possono trarre in clinica dagli altri metalli pesanti, perde, almeno in gran parte, il suo valore dinanzi ad una constatazione sperimentale, quella cioè che il potere ematogeno del ferro e degli altri metalli si pone in evidenza anche negli animali perfettamente normali e tenuti ad alimentazione ordinaria.

D'altra parte è giustizia ricordare che già gli antichi, osservatori sagacissimi, attribuivano al ferro un'azione tonica generale ed eccitante della digestione; e questa opinione fece ai suoi tempi risorgere in Francia Claudio Bernard, dimostrando che i ferruginosi agiscono principalmente sul tubo digestivo come eccitanti, eupeptici. Ricordo anche l'opinione dello Hofmann, secondo cui il ferro sarebbe uno stimolante della funzione ematopoietica della midolla delle ossa, e le classiche recenti ricerche del Dastre sulla funzione marziale del fegato.

Ricordo finalmente che già da molto tempo è nota la funzione chimica del ferro come agente di ossidazione o di combustione, tanto nelle combustioni organiche che si avverano al di fuori, quanto in quelle che hanno luogo nell'essere vivente.

I progressi della Fisico-chimica hanno posto in rilievo che i metalli colloidali (oro, palladio, argento, platino) e le soluzioni dei sali metallici (sali di ferro, di manganese ecc.) si possono considerare come delle vere ossidasi artificiali.

In fisiologia è fatto ormai noto che tanto le ossidasi propriamente dette (ossidasi del lievito di birra, dei sieri terapeutici ecc.), quanto le cosidette ossidasi artificiali (sali di ferro, tachiolo secondo alcune mie ricerche inedite) attivano gli scambi organici in modo assai intenso, determinando un' ossidazione perfetta; si ha notevole aumento nella produzione di urea, di acido urico, comparsa di una quantità crescente di indossile urinario ecc.

Anche qui mi dispenso dalle citazioni, trattandosi di studi recentissimi, e certamente noti a tutti i cultori di biologia.

Nel corso delle mie esperienze sulla funzione antidotica dell'ossigeno attivo, sorse in me l'idea che il potere ematogeno dei metalli pesanti, considerato come uno degli indici della azione biologica di questi agenti, possa trovare una spiegazione facile e naturale sulla base dei fatti dimostrati dalla fisico-chimica, e di quelli rilevati dall' esperienza fisiologica.

Mi proposi pertanto di vedere se con la somministrazione delle ossidasi

si riesca a determinare un aumento del contenuto di emoglobina del sangue, così come lo si ottiene dietro l'uso dei preparati dei metalli pesanti.

Espongo in questa nota i risultati delle esperienze fatte con l'epato-catalasi, col siero antidifterico e col siero antitetanico; alcuni animali vennero tenuti come controllo, e di questi una parte lasciati senza alcun farmaco, altri trattati con tachiolo, di cui già nell'anno decorso ebbi occasione di rilevare l'alto potere ematogeno.

Le ricerche furono fatte sui conigli, tenuti ad alimentazione di crusca ed erba *ad libitum*.

Le determinazioni emometriche vennero praticate con l'emometro del Fleischl, facendo sempre uso della stessa emopipetta; il sangue per l'esame veniva preso dall'orecchio.

In una prima serie di ricerche posi in esperimento 8 coniglietti albini, di tre mesi d'età, e che mi fu assicurato provenire tutti dalla stessa covata. Li divisi in 4 gruppi, ciascuno di 2 animali : i coniglietti del primo gruppo vennero lasciati senza alcun farmaco, quelli del secondo vennero tenuti prima per 5 giorni a regime normale e poi per altri 5 giorni consecutivi ricevettero ogni giorno c.c. 1 di siero antidifterico per iniezione ipodermica; quelli del 3° gruppo dopo i primi 5 giorni di osservazione ricevettero per altri 5 giorni consecutivi c.c. 1 ogni giorno di liquido epatocatalasico (1); quelli del 4° gruppo, dopo lo stesso periodo di osservazione, vennero iniettati per 5 giorni consecutivi con c.c. 10 di soluzione al millesimo di tachiolo.

Tutti i coniglietti vennero pesati al 1°, 2° e 5° giorno del primo periodo di esperienza, e negli stessi giorni si praticarono le determinazioni emometriche; poi al 7° ed al 10° giorno (periodo di somministrazione del farmaco o periodo di controllo).

Disgraziatamente questi coniglietti erano infetti di coccidiosi : pertanto le esperienze vanno, nei loro risultati, apprezzate in modo comparativo e non assoluto.

In una seconda serie di ricerche sperimentai su 4 conigli adulti, che tenevo già da tempo in laboratorio, e che sono stati e sono sempre perfettamente sani : di questi uno non ricevette alcun farmaco, due furono iniettati con siero antitetanico, uno con tachiolo. Anche qui l'esperienza fu divisa in 2 periodi; nel primo, di 5 giorni (periodo normale), i conigli furon pesati al 1°, 3° e 5° giorno, e nello stesso tempo si praticarono le

(1) Vedi il mio lavoro « Nuove ricerche sulla funzione antidotica dell'ossigeno attivo ».



determinazioni emometriche; nel secondo periodo, anch'esso di 5 giorni (somministrazione dei farmaci), i conigli furono ripesati al 7° ed al 10° giorno, e in pari tempo si procedette all'esame del sangue.

Ecco ora i protocolli delle esperienze.

I. SERIE.

A) Coniglietto albino di gr. 1149.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	1149	62	Lasciato senza alcun farmaco per tutta l'esperienza.
3°	1157	58	
5°	1182	57	
7°	1163	54	
10°	1170	51	Alla sera del 10° giorno si sacrificò l'animale per altra esperienza: si accertò che era affetto da coccidiosi.

B) Coniglietto albino di gr. 1057.

1°	1057	58	Lasciato senza alcun farmaco.
3°	1062	57	
5°	1001	43	L'animale mostrasi molto abbattuto.
7°	—	—	Vien trovato al mattino morto nella gabbia: alla necroscopia si accerta coccidiosi epatica assai progredita.

Siero antidifterico.

c) Coniglietto di gr. 1175.

1°	1175	60	Periodo normale.
3°	1265	56	» »
5°	1275	57	» »
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di siero antidifterico.
7°	1273	59	
10°	1292	»	Anche questo animale, sacrificato un giorno dopo, fu riscontrato affetto da coccidiosi.

D) Coniglietto di gr. 1128.

1°	1128	56	Periodo normale.
3°	1122	55	» »
5°	1103	53	» »
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di siero antidifterico.
7°	1141	57	
10°	1149	59	Tre giorni dopo la fine dell'esperienza il coniglio cominciò a rifiutare il cibo e al 6° giorno dopo morì. Alla necroscopia si riscontrò affetto pure da coccidiosi.

Liquido epatocatalasico.

E) Coniglietto di gr. 1285.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	1285	55	Periodo normale.
3°	1282	»	
5°	1290	56	
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di liquido epatocatalasico.
7°	1362	59	
10°	1390	»	Finito il periodo di esperienza, l'animale fu sacrificato per altra ricerca : anch'esso era affetto da coccidiosi, come si riscontrò alla necroscopia.

F) Coniglietto di gr. 1282.

1°	1282	56	Periodo normale.
3°	1321	»	» »
5°	1344	55	» »
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di liquido epatocatalasico-
7°	1391	61	
10°	1394	67	Il coniglio stette bene anche nei giorni consecutivi alla ricerca. Alla necroscopia del coniglio, sacrificato in seguito, si riscontrò la presenza di pochi bernoccoli sulla superficie del fegato.

Tachiolo.

G) Coniglietto di gr. 1237.

1°	1237	54	Periodo normale.
3°	1249	55	
5°	1265	»	
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di tachiolo.
7°	1269	63	
10°	1285	67	Anche nei giorni successivi alla ricerca l'animale si mostrò sano. Alla necroscopia dell'animale, sacrificato in seguito ad altra esperienza, non si rilevò alcuna alterazione morbosa.

H) Coniglio di gr. 1200.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	1200	55	Periodo normale
3°	1127	53	
5°	1010	48	
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di tachiolo.
7°	1080	51	Il coniglio è più vispo; mangia con più avidità.
10°	1096	56	Dopo 3 giorni da che fu sospesa l'esperienza il coniglio tornò ad essere pigro, disappetente, e dopo al ri 4 giorni fu trovato morto. Anch'esso fu riscontrato affetto da coccidiosi.

II. SERIE.

A¹) Coniglio di gr. 2158.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	2158	59	Lasciato senza alcun farmaco per tutta l'esperienza.
3°	2145	58	
5°	2143	»	
7°	2165	59	
10°	2171	»	

Siero antitetanico.

B¹) Coniglio di gr. 2055.

1°	2055	58	Periodo normale.
3°	2103	57	
5°	2161	59	
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di siero antitetanico.
7°	2183	65	
10°	2220	69	

C¹) Coniglio di gr. 2535.

1°	2535	62	Periodo normale.
3°	2497	»	
5°	2512	61	
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di siero antitetanico.
7°	2576	67	
10°	2590	73	

Tachiolo.

D[1]) Coniglio di gr. 2164.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	2164	61	Periodo normale.
3°	2173	»	» »
5°	2169	60	» »
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di tachiolo.
7°	2186	67	
10°	2243	74	

In questi conigli della II Serie, dopo sospese le iniezioni dei farmaci, ripetei per alcuni giorni consecutivi le determinazioni emometriche. Constatai sempre che nei primi 2 giorni si mantenne il grado emometrico, che si era raggiunto, pressochè immutato; poi si abbassò nuovamente fino a ritornare al normale, il che si verificò fra il 4° ed il 6° giorno dalla cessazione delle iniezioni.

I risultati delle esperienze della II Serie non hanno bisogno di alcun commento; si rileva subito come il siero antitetanico abbia agito nello stesso senso del tachiolo, determinando cioè un rapido e notevole aumento del grado emometrico, che ritorna poi al normale, cessate le iniezioni, nell'uguale periodo di tempo e con le medesime modalità.

Quelli della I Serie appaiono anch'essi abbastanza significativi : i conigli, che si dimostrarono affetti da coccidiosi, se non presentarono, sotto l'influenza dei farmaci adoperati, aumento del grado emometrico, risentirono nondimeno notevole vantaggio dalle iniezioni. Mentre infatti nei conigli lasciati senza alcun farmaco le determinazioni rivelarono un progressivo abbassamento del contenuto di emoglobina del sangue, questa si mantenne al suo valore primitivo, od anche si accrebbe leggermente, in quelli iniettati; dippiù i conigli iniettati offrirono una resistenza maggiore all'infezione.

Nei conigli F e G poi, che erano sani (in F alla necroscopia si notò solo la presenza di scarsi bernoccoli sulla superficie del fegato, accennanti ad una infezione coccidica regressa, o per lo meno non confermata) si ottenne, nell'uno con l'epatocatalasi, nell'altro col tachiolo, aumento rilevante del contenuto di emoglobina del sangue.

Le ossidasi dunque, io posso concludere, posseggono lo stesso potere ematogeno del tachiolo e dei metalli pesanti in generale : e questa azione si manifesta con le stesse modalità (rapido aumento; breve durata dell'aumento raggiunto dopo cessata la somministrazione).

Io credo che queste mie ricerche additino una via sicura per l'interpretazione del meccanismo con cui si determina l'azione ematogena dei metalli pesanti : è l'ossigeno attivo che nell'un caso e nell'altro appare come la causa del fenomeno.

In questo studio io mi propongo di insistere con altre esperienze, perchè ritengo che in questa via si potranno acquisire alla scienza fatti di capitale importanza.

Camerino, maggio 1905.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS. LABORATOIRE DES TRAVAUX PRATIQUES DE PHYSIOLOGIE.

Comparaison entre l'action hématolytique et la toxicité du sérum d'anguille chez la marmotte (Arctomys Marmota)

PAR

L. CAMUS ET E. GLEY.

Nous avons montré, il y a quelques années(1), la grandeur du pouvoir hématolytique du sérum d'anguille; chez quelques espèces animales cependant, les hématies possèdent une résistance naturelle assez grande à cette action(2); nous avons spécialement étudié celle des hématies du hérisson.

Il était intéressant de rechercher si d'autres animaux hibernants présenteraient la même immunité. Nous avons fait cette étude sur la marmotte des Alpes.

Nous avons éprouvé la résistance des globules de cet animal par le procédé qui nous a toujours servi dans nos recherches antérieures (méthode de l'isotonie [HAMBURGER], procédé de MOSSO-VIOLA). Nous avons employé soit le sang en nature, obtenu par ponction du cœur, soit les globules isolés de ce sang par la centrifugation et lavés quatre fois de suite dans l'eau salée hypertonique.

Tous les animaux sur lesquels nous avons expérimenté étaient à l'état de veille, s'alimentant très bien et en parfaite santé.

---

(1) L. CAMUS et E. GLEY : Comptes-rendus de l'Acad. des sc., 31 janv. 1898, p. 428 et Arch. intern. de pharmacodynamie, V, p. 247—305; 1898.

(2) L. CAMUS et E. GLEY : Comptes-rendus de l'Acad. des sc., 24 juillet 1899, p. 231 et Ann. de l'Institut Pasteur, XIII, p. 779—787; 1899.

I.

Nous n'avons pas connaissance qu'il ait été fait avec le sang de la marmotte des déterminations de la résistance globulaire dans les solutions de chlorure de sodium de concentrations diverses. Nous avons donc dû procéder à ces déterminations. Nous avons trouvé que l'hémoglobine ne commence à diffuser que dans la solution à 0,50 - 0,53 %. Nous avons même observé un sang pour lequel il n'y avait un commencement de diffusion que dans une solution à 0,46 %. Voici deux de nos expériences. Les autres seront relatées dans la suite de ce travail, conjointement avec les expériences d'hémolyse, auxquelles elles servaient de témoins.

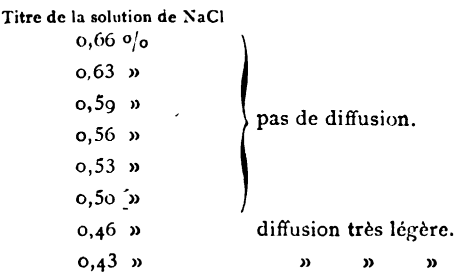
Expérience I.

Marmotte ♂, 3050 gr. Dans cette expérience on a étudié comparativement la résistance des globules lavés et celle du sang total. Dans ce but nous avons, d'une part, fait tomber du sang du cœur dans une série de solutions de NaCl de concentration variable, et, d'autre part, dans une série de solutions semblables, des globules lavés d'abord trois fois avec une solution de NaCl à 9 ‰, puis une quatrième fois avec une solution à 6 ‰. Observés 24 heures après, les tubes analogues de chaque série 1 et 1' ne présentaient aucune différence.

	Titre des solutions en NaCl	
Tubes No 1 et No 1'	0,60 %	pas de diffusion.
» No 2 et No 2'	0,57 %	pas de diffusion.
» No 3 et No 3'	0,53 %	diffusion extrêmement faible.
» No 4 et No 4'	0,50 %	» très faible.
» No 5 et No 5'	0,47 %	» nette, encore des globules non détruits.
» No 6 et No 6'	0,44 %	» plus marquée, » »

Expérience II.

Marmotte ♀, 1880 gr. On fait tomber dans une série de tubes renfermant une solution de NaCl à des titres divers, une goutte de sang du cœur.



Titre de la solution de NaCl	
0,66 %	pas de diffusion.
0,63 »	pas de diffusion.
0,59 »	pas de diffusion.
0,56 »	pas de diffusion.
0,53 »	pas de diffusion.
0,50 »	pas de diffusion.
0,46 »	diffusion très légère.
0,43 »	» » »

On voit donc par ces expériences et on verra aussi par celles qui suivront que les hématies de la marmotte ne laissent pas aisément diffuser leur hémoglobine, même dans des solutions salines faibles. Nous pouvons par conséquent considérer les dilutions à 0,60 comme suffisantes pour des



études d'hémolyse. Ce sont celles que nous avons employés dans les recherches dont nous allons donner les résultats. Nous avons cependant fait quelques expériences avec des dilutions à 0,56 °/₀, justement pour obtenir les conditions les plus favorables à l'action globulicide du sérum hétérogène.

II.

Les globules rouges de la marmotte sont, comme ceux du hérisson, très résistants au sérum d'anguille. Il faut des doses de ce sérum comprises entre 1/50 et 1/20 pour que l'hémoglobine diffuse légèrement, au bout de 15 à 24 heures. Les tableaux ci-dessous le prouvent suffisamment.

Expérience III.

Cette expérience préliminaire a été faite pour comparer l'action du sérum d'anguille sur le sang du lapin à son action sur le sang de marmotte.

Lapin ♀, 4250 gr. (a accouché le lendemain de 7 à 8 petits, tous mort-nés). On fait tomber une goutte du sang du cœur dans la série des tubes ci-dessous contenant une solution de NaCl à 0,66 °/₀ et du sérum d'anguille à des titres variant de un centième à deux millième.

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0,66 °/₀	1 p. 100	Diffusion dans tous les tubes après 24 heures.
»	1 p. 200	
»	1 p. 400	
»	1 p. 500	
»	1 p. 800	
»	1 p. 1000	
»	1 p. 2000	
0,66 °/₀	Tube témoin	Pas de diffusion.

Marmotte ♀, 1830 gr., complètement éveillée et mangeant régulièrement tous les jours. On fait tomber une goutte de sang du cœur dans une série de tubes identiques à celle employée dans l'expérience ci-dessus.

Vingt quatre heures après on constate qu'il n'y a trace d'hémolyse dans aucun des tubes.

L'anguille qui a servi pour ces expériences pesait 550 gr. et la saignée qui avait été de 6,3 c.c. a fourni 3 c.c. d'un sérum légèrement bleuté.

Expérience IV.

Même animal que celui de l'expér. II.

La résistance des globules de cette marmotte au sérum d'anguille a été éprouvée avec les solutions suivantes :

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0.66 °/₀	1 p. 10	très légère diffusion après 24 h.
»	1 p. 20	pas de diffusion après 24 h.
»	1 p. 40	
»	1 p. 80	



Expérience V.

Marmotte ♂, 2525 gr. On recherche simultanément avec le sang du cœur la résistance globulaire pour des solutions de NaCl de titres divers et pour différentes dilutions de sérum d'anguille :

Titre de la solut. de NaCl	
0,56 %	pas de diffusion.
0,53 »	» » »
0,50 »	très légère diffusion.
0,46 »	légère diffusion.
0,43 »	diffusion très nette, beaucoup de globules non détruits.

Titre de la solut. de NaCl	Titre de la solut. en sér. d'ang.	
0,56 %	1 p. 5	forte diffusion, tous les globules détruits.
0,56 »	1 p. 10	» » » » » »
0,56 »	1 p. 20	légère diffusion, beaucoup de globules intacts.

Expérience VI.

Marmotte ♂, 2887 gr. Comme dans l'expérience précédente le sang du cœur est soumis à la double recherche :

Titre de la solut. de NaCl	
0,56 %	pas de diffusion.
0,53 »	traces de diffusion.
6,50 »	très légère diffusion.
0,46 »	légère diffusion.
0,43 »	diffusion marquée, beaucoup de globules non détruits.

Titre de la solut. de NaCl	Quantité de sér. d'anguille	
0,56 %	1 p. 5	très forte diffusion, tous les glob. détruits
0,56 »	1 p. 10	» »
0,56 »	1 p. 20	très légère diffusion.

Expérience VII.

Marmotte ♀, 1445 gr. Mêmes recherches que ci-dessus.

Titre de la solut. de NaCl	
0,56 %	pas de diffusion.
0,53 »	légère diffusion.
0,50 »	» »
0,46 »	diffusion marquée.
0,43 »	diffusion encore plus marquée.

Titre de la solut. de NaCl	Quantité de sér. d'anguille	
0,56 %	1 p. 5	très forte diffusion tous les glob. détruits.
0,56 »	1 p. 10	» »
0,56 »	1 p. 20	très légère diffusion.

Expérience VIII.

Marmotte ♂, 2090 gr. Mêmes recherches que ci-dessus.

Titre de la solut. de NaCl	
0,56 %	pas de diffusion.
0,53 »	diffusion très légère.
0,50 »	» »
0,46 »	diffusion légère.
0,43 »	» »

Titre de la solut. de NaCl	Quantité de sér. d'anguille	
0,56 %	1 p. 5	tous les globules détruits.
0,56 »	1 p. 10	» » » »
0,56 »	1 p. 20	diffusion légère.

Les expériences V, VI, VII et VIII ont été faites avec le même sérum fourni par le mélange du sang de deux anguilles, l'une de 1120 gr. et l'autre de 970 gr.

Expérience IX.

Marmotte ♀, 2751 gr. On fait tomber une goutte du sang du cœur dans la série suivante de solutions de sérum d'anguille.

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0,60 °/o	1 p. 10	hémolyse très forte.
0,60 »	1 p. 20	» marquée.
0,60 »	1 p. 50	» légère.
0,60 »	1 p. 100	trace d'hémolyse.

Expérience X.

Le sang du cœur d'une autre marmotte du poids de 2085 gr. a été éprouvé avec le même sérum d'anguille (anguille de 510 gr.) et a donné des résultats identiques.

L'action hématolytique du sérum d'anguille est donc très faible pour la Marmotte. Rappelons que, d'après nos expériences antérieures (citées au début de ce travail), ce sérum est souvent encore hématolytique pour le lapin aux doses de 1/15000 à 1/20000 et pour le cobaye à peu près aux mêmes doses.

III.

Cette résistance des hématies de la marmotte au sérum d'anguille est-elle un phénomène général, que l'on observe avec tous les sérums globulicides? Nous n'avons fait cette comparaison qu'avec le sérum de chien. Or, la différence entre le pouvoir hématolytique de ce sérum et celui du sérum d'anguille n'est pas grande; le premier est en effet globulicide à 1/20—1/10, c'est-à-dire aux mêmes doses presque que le second. Nous avons même observé un sang de Marmotte dont l'hémoglobine ne commençait à diffuser qu'avec une dose de 1/10 de sérum d'anguille (expér. IV). Dans un autre cas, l'hémolyse fut identique (légère) avec la même dose (1/20) de l'un et de l'autre sérum.

Citons quelques expériences.

Expérience XI.

Marmotte, 2250 gr. On prend du sang par ponction du cœur; les globules, lavés deux fois dans une solution de NaCl à 9 °/oo, puis une fois dans une solution de NaCl à 6 °/oo, sont mis en contact avec les solutions suivantes :

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0,60 °/o	1 p. 10	forte hémolyse, encore quelques globules au fond.
0,60 »	1 p. 20	hémolyse moins marquée.
0,60 »	1 p. 50	» nette.
0,60 »	1 p. 100	» très légère.

La résistance de ces mêmes globules vis-à-vis du sérum de chien a été recherchée d'autre part avec les solutions suivantes :

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum de chien	
0,60 °/o	1 p. 10	trace d'hémolyse au fond du tube au voisinage des glob.
0,60 »	1 p. 20	» » » » » »
0,60 »	1 p. 50	pas de diffusion.
0,60 »	1 p. 100	
0,60 »	1 p. 200	
0,60 »	1 p. 400	

Expérience XII.

La marmotte de l'expérience précédente, 5 jours après, a fourni des globules qui ont été lavés 2 fois avec une solution de NaCl à 9 °/oo et deux fois avec une solution à 0,66 °/o. Les globules ont été ajoutés aux solutions suivantes :

Titre de la solution en NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0,66 °/o	1 p. 20	hémolyse légère.
0,66 »	1 p. 50	hémolyse très légère.
0,66 »	1 p. 100	pas de diffusion.
0,66 »	1 p. 200	

Ces mêmes globules lavés ont été éprouvés avec du sérum de chien fraîchement préparé.

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum de chien	
0,66 °/o	1 p. 10	hémolyse nette, tous les globules détruits.
0,66 »	1 p. 20	hémolyse légère, il reste un dépot de globules.
0,66 »	1 p. 50	trace d'hémolyse.
0,66 »	1 p. 100	pas d'hémolyse.
0,66 »	1 p. 200	

Expériences XIII et XIV.

Marmotte ♂, 2065 gr. On fait tomber une goutte de sang dans les solutions suivantes renfermant des quantités variables de sérum de chien.

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum de chien	
0,66 °/o	1 p. 10	hémolyse légère après 24 h.
0,66 »	1 p. 20	trace d'hémolyse » »
0,66 »	1 p. 50	pas d'hémolyse.
0,66 »	1 p. 100	

Une expérience semblable avec le même sérum et avec le sang d'une marmotte ♀ de 2435 gr. a donné des résultats identiques.

IV.

Cette quasi identité de l'action globulicide des sérums d'anguille et de chien nous a engagés à étudier comparativement la toxicité générale de ces deux sérums sur la marmotte. D'autant plus que nous avions vu autrefois



que le hérisson, dont les hématies sont si résistantes, ne succombe qu'à des doses de sérum d'anguille plus fortes que celles qui tuent le lapin et le cobaye(1). Les expériences dont il s'agit là avaient eu pour but la détermination de la dose qui tue le plus rapidement possible (dose toxique la plus efficace) en injection intra-veineuse; elles furent faites en hiver, sur des animaux mal réveillés; nous n'avons pu, dans ces conditions, que déterminer la dose amenant la mort en moins d'une demie heure; nous n'avions toutefois pas dépassé la dose de 2 c.c. par kilogr. d'animal (soit dix fois la dose presque immédiatement mortelle pour le lapin). Dans d'autres expériences faites en été sur des animaux très vifs, avec la dose de 1 c.c. par kilogr., c'est-à-dire cinq fois plus forte que celle qui tue habituellement le lapin en quelques minutes, nous avons vu la mort survenir en dix à quinze minutes; avec des doses analogues à celles du lapin (0,2 c.c.—0,4 c.c. par kilogr.) nous avons vu les animaux ne mourir qu'après 1 à 15 heures. En somme, il y a chez le hérisson une relation entre la résistance spéciale des hématies à l'ichtyotoxine et la résistance générale de l'organisme à ce poison. La même relation existe-t-elle chez la marmotte?

Pour faire cette étude, nous avons toujours, comme dans nos expériences antérieures sur la toxicité du sérum d'anguille, choisi pour voie d'introduction du poison la voie intra-veineuse dont il est inutile de rappeler les avantages dans des recherches de ce genre.

Dans une série d'expériences intéressantes, R. Blanchard(2) a déjà déterminé la toxicité du sérum d'anguille pour la marmotte, mais par injection sous-cutanée; il a vu que cet animal ne présente pas une résistance particulière; en effet le sérum n'est guère que trois à quatre fois moins toxique pour lui que pour le lapin, mais il faut tenir compte de cette donnée, que la comparaison est faite entre des animaux (lapins) intoxiqués par la voie veineuse et d'autres (marmottes) par la voie sous-cutanée.

Les observations que nous allons relater montrent que, en injection intra-veineuse, et en dépit de la résistance que présentent au poison les hématies de la marmotte, le sérum d'anguille est beaucoup plus toxique pour cet animal que pour tous ceux sur lesquels jusqu'à présent on a recherché la toxicité de ce liquide. Voici ces faits.

(1) L. Camus et E. Gley : Arch. intern. de Pharmacodynamie, V, p. 275 et Compt.-rend. de la Soc. de Biol., 29 janv. 1898, p. 129.

(2) R. Blanchard : Compt.-rend. de la Soc. de Biol., 13 juin 1903, p. 736.



Expérience XV.

Marmotte, 1760 gr. Injection intraveineuse de 0,5 c.c. de sérum d'anguille dilué dans 1,5 c.c. d'eau salée à 8 ‰, soit 0,28 c.c. par kilogr. Ce sérum est celui qui a servi dans l'expérience I pour la recherche de l'action globulicide.

La mort est arrivée en 2 minutes; on a noté seulement quelques gémissements, une miction, puis l'arrêt de la respiration. Tout de suite après la cessation des mouvements respiratoires, on a recueilli du sang dans la veine cave inférieure. Ce sang s'est coagulé et le sérum qui a exsudé était très clair et ne renfermait pas trace d'hémoglobine.

Expérience XVI.

Marmotte ♂, 2525 gr., la même qui a servi pour l'expérience V; on fait une injection dans la veine saphène interne de 0,5 c.c. de sérum d'anguille dilué dans 2,5 c.c. d'eau salée à 8 ‰, soit 0,2 c.c. par kilogr.; l'injection est poussée en une minute; on note de l'agitation à la fin de l'injection, puis l'arrêt de la respiration. Aussitôt que l'animal est détaché, la respiration reprend lentement, le cœur bat; miction 3 minutes après la fin de l'injection; grand bâillement (respirations agoniques). Le cœur et la respiration sont définitivement arrêtés 5 minutes après l'injection.

A l'autopsie on trouve le sang encore liquide dans le cœur. Le poumon est très congestionné et présente les caractères macroscopiques de l'œdème pulmonaire(1).

Le sérum d'anguille de cette expérience avait servi dans les expériences V, VI, VII et VIII.

Expérience XVII.

Marmotte ♂, 2520 gr. On injecte dans la veine saphène interne 0,1 c.c. de sérum d'anguille par kilogr., soit en tout 0,25; aussitôt après l'injection qui a été poussée en une demie minute, l'animal fait des mouvements de mâchonnements; il est pris de mouvements convulsifs et la respiration devient très ralentie. Détaché deux minutes après l'injection, il reste sur le flanc avec une respiration rare et stertoreuse. Deux minutes plus tard,

(1) Le sujet de l'expérience suivante et celui de l'expérience XIX ont présenté la même lésion pulmonaire. Il est possible que la mort rapide des marmottes, sous l'influence d'une injection *intraveineuse* de sérum d'anguille, soit due à l'œdème des poumons. Si nous avions eu quelques animaux de plus à notre disposition, nous aurions certainement recherché le mécanisme de la mort; la question mérite d'être examinée de près.

Nous avons pu faire cependant trois expériences sur des marmottes ♀, pesant respectivement 3600, 3020 et 2000 gr., dans lesquelles nous avons pratiqué la respiration artificielle dès les tout premiers symptômes de l'intoxication; chacun de ces animaux avait reçu dans la veine saphène interne la dose sûrement mortelle de 0,05 c.c. par kilogr. Malgré la respiration artificielle deux d'entre eux sont morts en 5 minutes et la troisième en 2 minutes; et nous avons constaté *de visu* que la mort se produisait par arrêt du cœur; les oreillettes continuent à battre quelques minutes après que les ventricules ont cessé de se contracter; au moment de la mort les ventricules sont dilatés, puis très rapidement ils se contractent au maximum. Sur un de ces animaux nous avons trouvé de l'œdème des poumons.



respirations agoniques, miction, disparition du réflexe cornéen. Mort six minutes et demi après l'injection. Contractions musculaires après la mort.

A l'autopsie, faite immédiatement, ventricules arrêtés, oreillettes battant encore; les poumons sont très congestionnés et laissent exsuder, quand on les coupe, un liquide spumeux; foie très congestionné.

Expérience XVIII.

Marmotte ♀, 2751 gr. Injection intraveineuse de 0,05 c.c. de sérum d'anguille par kilogr. (sérum fraîchement préparé, dont on éprouve l'action hématolytique sur du sang du même animal, pris dans le cœur avant l'injection; pour les résultats voyez expér. IX). 1 1/2 minute après l'injection, l'animal est pris de frémissements musculaires généralisés; à la deuxième minute, respirations agoniques, miction; à la troisième minute, mort.

A l'autopsie, rien de particulier. Les poumons n'offrent pas l'aspect de ceux des animaux précédents. Il n'y a pas de caillots dans le cœur. Le sang est liquide et se coagule *in vitro*.

Expérience XIX.

Marmotte ♂, 2585 gr. Injection intraveineuse de 0,03 c.c. de sérum d'anguille par kilogr. Une minute après l'injection, dyspnée très forte, puis miction; l'animal reste sur le flanc. Dans la dernière minute qui suit, les membres se raidissent convulsivement; respiration agonique. Trois minutes après l'injection, le réflexe cornéen se produit encore; deux minutes plus tard, il est aboli.

A l'autopsie, faite immédiatement, œdème pulmonaire.

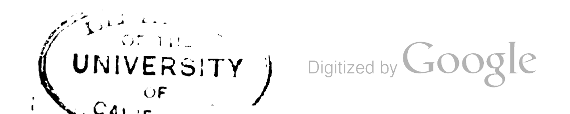
Expérience XX.

Marmotte ♀, 2045 gr. Injection intraveineuse de 0,02 de sérum par kilogr. Quatre à cinq minutes après, commencent les troubles respiratoires (dyspnée) et l'animal se paralyse progressivement; il devient bientôt incapable de se mouvoir; la sensibilité est conservée. Par moments, crise de dyspnée, allant jusqu'à la respiration agonique. Une demie heure après l'injection, la paralysie est totale. L'animal est mort en 1 1/2 ou 2 heures.

Expérience XXI.

Marmotte de 2085 gr. Injection intraveineuse de 0,01 c.c. de sérum d'anguille par kilogr. L'animal n'a présenté aucun accident, ni immédiatement, ni dans les jours qui ont suivi l'injection; il est encore vivant, très bien portant. (Pour l'action du sérum sur les globules de cet animal, voyez expérience X.)

Ainsi, avec des doses de 0,3 c.c. à 0,2 par kil. de poids brut, les marmottes sont mortes en 2—5 minutes par arrêt de la respiration; avec une dose de 0,1 c.c. par kil., un animal est mort de la même façon, après avoir présenté quelques mouvements convulsifs, en 6 minutes 30 secondes; avec une dose moitié moindre, 0,05 c.c. par kil., un animal est mort en 2 minutes; avec une dose de 0,03 c.c. par kil. un autre a succombé en 5 minutes; un autre a résisté 1 à 2 heures à une dose de 0,02 c.c.; enfin



à une dose de 0,01 c.c. un dernier a parfaitement résisté, sans avoir présenté ultérieurement le moindre trouble. La dose toxique, d'après ces expériences, est donc pour la marmotte de 0,03 c.c. par kil. La très grande toxicité du sérum d'anguille, pour les animaux de cette espèce, ressort donc très nettement de nos observations.

Voyons maintenant quelle est la toxicité du sérum de chien. Nous avons injecté dans les veines des doses 160 et 330 fois plus fortes de ce sérum, soit 5 et 10 c.c. par kil. (l'action hématolytique du sérum employé avait été préalablement constatée); les animaux ont survécu sans présenter le moindre trouble soit immédiat soit consécutif.

V.

Ces faits démontrent que l'action hématolytique du sérum d'anguille peut être dissociée de son action toxique générale. Dans nos recherches antérieures, ces deux actions nous avaient toujours paru à peu près parallèles; très globulicide pour le lapin et pour le cobaye, ce sérum est également très toxique pour ces animaux; inversement les hématies du hérisson et celles du pigeon sont très résistantes et ces animaux ne succombent pas aux doses qui sont mortelles pour le lapin et pour le cobaye. Mais voici des animaux pour lesquels ce sérum, très peu hématolytique, est extrêmement toxique. Ces recherches sur la marmotte nous ont donc permis de dissocier les propriétés toxiques du sérum d'anguille mieux que nous n'avions pu le faire antérieurement (voyez ce journal, l. c.) au moyen du chauffage de ce sérum qui supprime l'action globulicide, mais ne supprime pas absolument, diminue cependant beaucoup, l'action toxique générale (1).

Il nous semble qu'il en résulte aussi que l'immunité naturelle est un

(1) Sur la marmotte le sérum d'anguille chauffé pendant 20 minutes à la température de 55° est sans action aucune. Nous avons en effet injecté à un animal 0,5 c.c. par kilogr., soit seize fois la dose mortelle, et à un autre animal 1,4 c.c. par kilogr., soit quarante-six fois la dose mortelle sans observer le moindre accident. De ce fait, que le chauffage supprime à la fois la toxicité pour les globules et la toxicité générale du sérum d'anguille, on peut induire qu'il n'y a pas dans le sérum plusieurs substances toxiques, au moins qu'on en suppose que la chaleur détruit en même temps toutes les substances toxiques qui s'y trouveraient. Il resterait à voir, il est vrai, si l'on n'obtiendrait pas quelques phénomènes toxiques en injectant des quantités plus considérables encore que celles que nous avons employées; sur le cobaye (voyez ce journal, t. V., p. 258) nous avons noté quelquefois des accidents passagers et d'ailleurs peu graves avec des doses de sérum chauffé 50 fois plus fortes que la dose mortelle de sérum normal.



phénomène complexe. La résistance offerte par un tissu donné à une toxine n'implique pas la résistance de tous les autres tissus. Dans le cas dont nous nous sommes occupés, on voit que les éléments figurés du sang présentent une résistance exceptionnelle, élective, peut-on dire, à l'ichtyotoxine, alors que celle-ci porte néanmoins en même temps une atteinte profonde à d'autres tissus essentiels à la vie. De même donc que tous les tissus ne sont pas frappés également et également vite par un poison, minéral ou organique, de même tous ne sont pas également résistants à une toxine. On observe des immunités électives, comme il y a des actions toxiques électives.

Istituto Farmacologico dell'Università di Camerino.

Nuove ricerche sulla funzione antidotica dell'Ossigeno attivo

DEL

Prof. F. A. FODERÁ.

Fin dal mio primo lavoro sull'argomento, che intitolai « Funzione antidotica del permanganato di potassio (Luglio 1903) » e nei successivi (Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini, Gennaio 1904; Funzione antidotica dell'ossigeno, Maggio 1904). accennai alla opportunità di sperimentare con le ossidasi, e di provare anche altri mezzi che direttamente o meno agiscono da ossidanti *(perossido d'idrogeno, metalli allo stato colloidale, sali metallici).*

Da allora io ho seguito le mie ricerche, alle quali però gravi sventure domestiche, come anche l'impossibilità, in cui mi sono trovato, di seguire attentamente la letteratura in un campo dove le pubblicazioni si succedono con rapidità, mi hanno impedito di dare maggiore estensione e carattere di insieme, come avrei desiderato.

Riservandomi pertanto di tornare sull'argomento, pubblico oggi una nuova serie di ricerche, che confermano pienamente le conclusioni cui ero giunto negli altri lavori e le mie previsioni teoretiche.

Esperienze con l'epatocatalasi.

È noto quanta importanza si attribuisca oggi alle ossidasi nella chimica della cellula vivente. Si ritiene, in base alle ricerche più recenti, che l'ossigeno, che penetra nelle cellule, venga adoperato per l'ossidazione di corpi facilmente ossidabili dalle aero-ossidasi. In questa ossidazione si formano, come prodotti intermedi, dei perossidi, i quali, per decomposi-



zione catalitica, pongono in libertà dell'ossigeno. Le anaero-ossidasi *(perossidasi)* attivano a loro volta questo ossigeno, a cui spese si opera la combustione delle sostanze difficilmente ossidabili. A fenomeni di ossidazione è dovuta la distruzione dei veleni plasmatici, senza di che non potrebbe la cellula compiere in modo normale le sue funzioni.

Mi dispenso dall'addentrarmi nell'esame dei fatti su cui poggiano tali conclusioni, rimandando, chi ne abbia vaghezza, ai lavori importantissimi di SIEBER, BACH e CHODAT, ARRHENIUS, BROUARDEL, MANCHOT, NEUMANN WENDER, etc.

Il LOEW per il primo, nel 1901, isolò la catalasi vegetale dalle foglie di **Nicotiana tabacum**; SENTER, nel 1903, preparò una catalasi dal sangue, che egli chiamò *emasi*.

Se queste catalasi (e le altre che si sono ottenute dal regno vegetale e dall'animale) debbano ritenersi, o meno, identiche fra loro, è una delle questioni che si discutono, la cui soluzione non potrà esser data che in un tempo ancora lontano.

Recentemente BATTELLI e la sig^{na} STERN hanno fatto conoscere un metodo di preparazione della catalasi animale, che ha dato loro notevoli risultati, ed ha permesso agli *aa.* importanti ricerche, sulle quali non è il caso di intrattenermi.

Mi limito ad accennare che nella maggior parte delle specie animali prese in considerazione il fegato si dimostrò l'organo più ricco di catalasi, come si rileva dal seguente prospetto, che riporto:

Ossigeno posto in libertà da 1 gr. di sostanza nel primo minuto

	FEGATO	SANGUE	RENE	MUSCOLO
Pesci (leuciscus) . .	6.000	155	—	31
Rospo	12.000	560	1.200	84
Rana a digiuno . .	9.333	120	—	41
» fresca. . . .	9.600	193	1.360	28
Testuggine	650	310	320	44
Biscia	1.200	4.070	560	124
Cavia	14.800	1.750	1.550	62
Topo	3.100	1.000	1.400	16
Coniglio	900	900	1.450	25

Gli organi o tessuti venivano emulsionati con acqua; un dato volume dell'emulsione era posto in presenza di un eccesso di soluzione all'1 % di acqua ossigenata, ed il miscuglio agitato continuamente. La ricchezza degli organi in catalasi era valutata in base alla quantità di ossigeno sprigionato. Le esperienze erano fatte alla temperatura ordinaria di 18° *C.* circa.



BATTELLI e la Sig^na STERN hanno proposto di chiamare per il momento *epatocatalasi* la catalasi estratta dal fegato; seguo questa denominazione per non creare equivoci.

Per le mie esperienze mi sono avvalso del fegato di bue, uno dei più ricchi in catalasi, come si rileva dal seguente quadro, che tolgo pure dai lavori di BATTELLI e STERN.

Ossigeno sprigionato in 10 minuti da una soluzione all'1 % di perossido di idrogeno in presenza di 1 gr. di fegato:

Cane	c.c.	8.800
Maiale	»	36.000
Montone	»	58.000
Bue	»	57.000
Cavallo	»	60.000

Nella preparazione dell'epatocatalasi ho seguito fedelmente il metodo indicato dagli *aa.* citati, che qui trascrivo, contentandomi però della semplice essiccazione all'aria.

« Il fegato, sbarazzato dal sangue, è ridotto in poltiglia. Si aggiunge un volume di acqua e si lascia in contatto per alcuni minuti agitando; indi si spreme attraverso pannolino. Il residuo rimasto sul pannolino vien ripreso con due volumi di acqua, e agitato per un'ora; poi si spreme. I due liquidi si riuniscono, e si aggiungono due volumi di alcool. Il precipitato che si ottiene, raccolto e spremuto fra parecchie doppie di carta da filtro, viene lasciato all'aria fino a completa evaporazione dell'alcool; indi lo si riprende con tre volumi di acqua e si agita energicamente per alcune ore. Si filtra; al filtrato si aggiungono tre volumi di alcool, ed il precipitato che si ottiene, spremuto fra parecchie doppie di carta da filtro, si essicca nel vuoto su acido solforico ».

Ho ottenuto anch'io una sostanza amorfa, bruna, che decompone notevoli quantità di acqua ossigenata pura, e che possiede tutti i caratteri indicati da BATTELLI e STERN.

Anche nel rendimento del fegato di bue in epatocatalasi i miei dati concordano perfettamente con quelli degli *aa.* citati; così pure mi sono assicurato dell'assoluta tolleranza degli animali *(conigli)* verso le altissime dosi di sostanza (2—3 gr. per kgr. possono impunemente iniettarsi nelle vene, senza che si rilevi alcun disturbo nell'animale).

Le esperienze vennero fatte parte con la sostanza fresca, cioè col precipitato ottenuto nell'ultima operazione, spremuto ripetutamente fra carta da filtro e lasciato per un giorno all'aria; parte con la sostanza completamente essiccata, e parte col liquido filtrato dell'ultima operazione.



Il dosaggio dell'epatocatalasi era sempre pressochè rigoroso; infatti quando operavo col liquido filtrato dell'ultima operazione, prima cioé di precipitarlo con alcool per ottenerne l'epatocatalasi isolata, mettevo da parte una porzione del liquido e mi accertavo del suo rendimento in epatocatalasi mediante l'ultima precipitazione con alcool; quando usavo la sostanza ancora fresca, tenuta cioè per un solo giorno all'aria, ne sottraevo una quantità esattamente pesata per conoscere a quanto si riduceva poi con l'essiccamento completo (a circa 1/5, essendo pressochè eguale la temperatura ambiente).

Del resto ho trovato che bastano piccolissime dosi di epatocatalasi a dare gli effetti desiderati, come apparirà dai protocolli delle singole esperienze, e quindi del dosaggio dell'epatocatalasi non credo necessario occuparmi sempre nel riferire le esperienze.

Per dare però un' idea del rendimento, noto che in una delle estrazioni, partendo da gr. 300 di fegato di bue, ottenni dall'ultima filtrazione c.c. 589 di liquido. Da questi, con la precipitazione con alcool, si ottennero gr. 12,30 di precipitato, pesato appena raccolto e dopo semplice prosciugamento fra parecchie doppie di carta da filtro. Detti gr. 12,30 si ridussero a gr. 6,90 dopo essiccamento per 24 ore all'aria, ed a gr. 1,71 dietro essiccamento completo all'aria. Trascuro le frazioni di centigrammo.

Nei casi in cui mi servivo dell'epatocatalasi già isolata, sia fresca che dietro completa essiccazione. all'aria, la trituravo in mortaio con una quantità nota di acqua distillata, ed iniettavo poi la sospensione ottenuta sotto cute o nel cavo peritoneale; non ho invece usato della soluzione fisiologica di cloruro di sodio per non introdurre nell'esperienza un nuovo fattore. Io credo infatti fermamente, dietro quanto ho avuto occasione di notare nel corso dei miei studi, che anche la semplice soluzione fisiologica debba attivare molto le ossidazioni intraorganiche; ed in questa opinione mi confermano talune osservazioni cliniche che si sono pubblicate sui benefici effetti che le iniezioni di cloruro sodico esercitano sul decorso e sull'esito delle malattie da infezione, e quelli che se ne sono avuti negli stadi di decadimento organico (vecchiaia; pure non spingendosi alle note esagerazioni dettate da troppo accesi entusiasmi).

Ho sperimentato sui conigli, servendomi anche in queste esperienze come veleni del nitrato di stricnina e del fenato di sodio. Con la stricnina avrei voluto sperimentare in larga scala sul'e cavie, profittando della notevole resistenza che normalmente offrono questi animali; ma per quanto mi fossi adoperato, non riuscii a procurarmene, non soltanto a Camerino, ma nei dintorni, per una zona assai estesa; una sola potei

averne, e ne son debitore alla gentilezza del mio distinto collega Prof. SILVESTRINI.

E passo ad esporre i protocolli di talune delle mie esperienze; naturalmente non mi fermo sulle dosi letali dei veleni adoperati, avendone già parlato negli altri lavori.

D'altra parte è ovvio che in queste ricerche non era il caso di occuparsi di antidotismo diretto; come controveleno fisiologico restava solo a considerare, per le ragioni già esposte in altri lavori, l'azione preventiva per la stricnina, veleno ad azione rapida; la preventiva ed anche la curativa per il fenato di sodio, veleno ad azione molto più lenta.

Nei protocolli chiamerò *liquido epatocatalasico* il liquido dell'ultima precipitazione con alcool; *epatocatalasi fresca* quella che ha subito un certo essiccamento all'aria, per 24 ore; *epatocatalasi secca* quella completamente essiccata all'aria.

ESPERIENZE CON LA STRICNINA.

Esperienza I.

Coniglietto di gr. 1022.

Ore 16. Si iniettano nel cavo peritoneale c.c. 30 del liquido epatocatalasico (Corrisponderebbero a gr. 0,15 di epatocatalasi).

» 18. Si iniettano sotto cute gr. 0,0006 di nitrato di stricnina (soluzione al millesimo).

» 18.7. Accesso di tetano prolungato, seguito a brevissimi intervalli da altri accessi, e così per circa 10 minuti.

» 18 17. L'animale non ha convulsioni; giace sul fianco, con respiro fortemente affannoso.

» 18.20. Fa già dei tentativi per rimettersi in piedi, e vi riesce. Ha però forte irrigidimento degli arti, sussulta violentemente al menomo rumore e, se lasciato in quiete, cerca di evitare qualsiasi movimento.

» 18.36. Nuovi accessi di tetano a brevi intervalli; poi torna a rimettersi in piedi, e fa anche qualche movimento.

» 18.43. Nell'eseguire un movimento il coniglio è preso da un accesso di tetano assai prolungato; resta qualche istante a giacere sul fianco, con respiro assai affannoso; poi è ripreso da un nuovo accesso tetanico, nel quale muore.

Facendo dunque precedere di due ore soltanto la iniezione di epatocatalasi alla somministrazione ipodermica della dose letale minima di nitrato di stricnina, non si ottiene altro che un rallentamento nel decorso dell'avvelenamento. Si direbbe quasi che si impegni una lotta fra l'organismo, che tende sotto l'influenza dell'epatocatalasi a resistere più e meglio del normale, ed il tossico; questo però finisce col prendere il sopravvento. Ed il risultato, nel senso indicato, può dirsi costante, qualunque sia la dose di epatocatalasi somministrata. A comprova valga la seguente esperienza, in cui la epatocatalasi fu iniettata allo stato di completo essiccamento, alla dose di gr. 2 per kgr. di animale.

Esperienza II.

Coniglietto di gr. 770.

Ore 17.28. Iniezione nel cavo peritoneale di gr. 1,54 di epatocatalasi perfettamente secca, in sospensione in c.c. 20 di acqua distillata (gr. 2 di epatocatalasi secca per kgr. di animale).

» 19.30. Iniezione ipodermica di gr. 0,0005 di nitrato stricnico, in soluzione al millesimo (la dose del sale alcaloideo è pertanto appena maggiore della minima letale).

» 19.43. Notasi uno stato di irrequietezza dell'animale, che però visibilmente si sforza di limitare il più possibile i suoi movimenti.

» 19.47. L'animale spicca un salto e cade sul fianco in preda a violentissimo tetano. L'accesso è seguito da altri parecchi, prima a brevissimi intervalli di tempo, poi ad intervalli maggiori, durante i quali il coniglio resta a giacere sul fianco, con respiro fortemente ansante.

» 19.54. Il coniglio solleva la testa dal suolo, e fa di quando in quando dei tentativi per rimettersi in piedi.

» 19.56. Riesce a rimettersi in piedi, ma resta come puntellato sugli arti anteriori, ed offre delle scosse più o meno forti, spontanee o dietro il menomo stimolo.

» 19.59. L'animale è molto più tranquillo: resta accovacciato, e le scosse sono assai meno intense e più distanzate.

» 20.4. Improvvisamente è ripreso da tetano, con forte opistotono; all'accesso ne seguono altri, distanzati da pause, durante le quali l'animale resta a giacere sul fianco, con respirazione fortemente affannosa.

» 20.9. Lo stato convulsivo si è quasi dileguato, ed il coniglio accenna nuovamente a rimettersi.

» 20.11. Sta nuovamente in piedi, in apparenza tranquillo, ed è capace di leccarsi le zampe.

» 20.14. Nuovo accesso di tetano, cui ne sussegue un altro immediatamente, dopo il quale il coniglio resta come esaurito, e tosto dopo alle

» 20.16. muore.

Solo una volta mi riuscì di veder resistere un coniglio alla dose letale minima somministrata due ore dopo l'iniezione nel cavo peritoneale del liquido epatocatalasico, e peró nel risultato favorevole dovette certo concorrere una maggiore resistenza individuale al tossico.

Con le dosi di gr. 0,00075 e di 0,0009 di nitrato stricnico per kgr., date a distanza di due ore dalla somministrazione preventiva di epatocatalasi, si ebbe sempre, senza alcuna eccezione, la morte; ma sempre si notò più o meno spiccata una certa lotta fra il tossico e l'organismo; quasi costantemente si osservarono degli accenni, più o meno duraturi, di ristabilimento, tranne quando la morte non si verificò già nel primo o nel secondo accesso, per dato e fatto dell'arresto prolungato del respiro. Mi limito, per amor di brevità, a riferire una sola delle esperienze relative.

Esperienza III.

Coniglietto di gr. 870.

Ore 12.58. Iniezione intraperitoneale di gr. 2 di epatocatalasi fresca in c.c. 15 di acqua.

» 14.58. Iniezione ipodermica di gr. 0,0008 di nitrato di stricnina (soluzione al millesimo). [La dose del sale alcaloideo fu pertanto appena maggiore di gr. 0,0009 per kgr.]

» 15.8. Segni evidenti di stricnismo.

» 15.10. Violentissimo accesso di tetano, seguito da altri a brevi intervalli di tempo.

» 15.16. Forti spasmi, ma non più vero tetano. L'animale ha respirazione ansante; fa qualche tentativo per rimettersi in piedi, senza però riuscirvi.

» 15.21. L'animale riesce a mettersi in piedi, ma resta con gli arti anteriori fortemente puntati al suolo ed ha respiro affannoso.

» 15.44. Il coniglio, che fin qui se ne è stato tranquillo, accoccolato in un angolo, è preso improvvisamente da un violentissimo accesso tetanico, assai prolungato. Pratico subito la respirazione artificiale, col metodo misto (compressioni ritmiche sul torace e trazioni ritmiche della lingua), ma senza risultato utile.

Nelle cavie, per loro natura molto più resistenti alla stricnina di quel che non siano i conigli, era da aspettarsi che, anche facendo precedere di poche ore la somministrazione di epatocatalasi, si sarebbe riusciti a vincere l'avvelenamento determinato da una dose letale, o maggiore della letale, di stricnina.

La sola esperienza che, come più avanti ho avvertito, mi è riuscito di fare sulle cavie, sembra giustificare il presupposto. Eccone il protocollo:

Esperienza IV.

Cavia di gr. 603.

Ore 17. Nell'intervallo di 10 minuti si iniettano nella cavità peritoneale gr. 0,25 di epatocatalasi perfettamente secca, in sospensione in c.c. 10 di acqua.

» 18.30. Iniezione ipodermica di gr. 0,0024 di nitrato stricnico (pari a gr. 0,0004 per ogni 100 gr. del peso corporeo, dose sicuramente e senza eccezione letale, in base alle mie precedenti ricerche).

» 18.50. La cavia ha frequenti sussulti, specie se stimolata. Presenta notevole rigidità di movimenti.

» 19.5. Scosse più forti, sia spontanee, che dietro stimoli; respirazione ansante.

» 19.9. Nel fare un movimento la cavia ha un violento sussulto, ma tosto si rimette e riprende la sua posizione di prima. Urinazione.

» 19.25. Già molto attenuati i fenomeni descritti.

» 19.30. Sussiste soltanto una leggera ipereccitabilità.

Il mattino seguente, e così pure nei giorni consecutivi, la cavia si mostrò perfettamente normale. Venne poi impiegata in altra esperienza.

Molto diversamente decorre l'avvelenamento quando la somministrazione di epatocatalasi si fa, anche a piccolissime dosi, per parecchi giorni di seguito prima della somministrazione della stricnina.



Comincio col riferire talune esperienze, che possono considerarsi esattamente come tipo delle molte eseguite.

Esperienza V.

Coniglietto di gr. 976.

Per tre giorni consecutivi si iniettano ogni volta, sempre alla stessa ora (ore 10) c.c. 10 di liquido epatocatalasico nel cavo peritoneale e c.c. 10 dello stesso liquido sotto cute. Nel quarto giorno si somministrano invece gr. 0,30 di epatocatalasi secca in sospensione in c.c. 10 di acqua, per iniezione intraperitoneale. E lo stesso giorno, due ore dopo, cioè alle 12, si iniettano sotto cute gr. 0,0006 di nitrato stricnico, in soluzione al millesimo, pari a poco più della dose minima letale.

Ore 12.12. L'animale, che fin qui ha camminato tranquillamente per la stanza, vien preso da un forte accesso di tetano, cui ne segue bentosto un secondo, e poi un terzo molto meno intenso.

» 12.15. Il coniglio si rimette in piedi, ma resta poggiato sul ventre ed ha respiro ansante.

» 12.19. Fa già dei passi, ma alquanto rigidi.

» 12.30. Saltella come un animale perfettamente normale; offertogli il cibo vi accorre avidamente. Lo si prende con qualche difficoltà perchè cerca di sfuggire, correndo celermente. Fra le mani non dà alcun segno di ipereccitabilità.

Nei giorni seguenti l'animale fu sempre in condizioni assolutamente fisiologiche.

Esperienza VI.

Coniglietto di gr. 990.

Questo coniglietto viene trattato in modo del tutto identico al precedente; nel 4° giorno, due ore dopo la somministrazione dell'epatocatalasi secca, gli si dànno, per iniezione ipodermica, gr. 0,00075 di nitrato stricnico in soluzione al millesimo, dose intermedia fra la minima letale e quella una volta e mezzo letale.

La iniezione del sale di stricnina è praticata alle 12.57.

Ore 13.10. L'animale, che fin qui era rimasto in apparenza tranquillo, e capace di muoversi liberamente per la stanza, vien preso da un accesso di tetano abbastanza violento.

» 13.12. Tenta già di rialzarsi, e vi riesce quasi subito; resta immobile, con respiro affannoso.

» 13.15. Cammina già, ma con movimenti visibilmente rigidi.

» 13.22. Nel correre che fa come per nascondersi, dietro un rumore provocato ad arte, ha un accenno di convulsione generale, che però abortisce dirò quasi a mezza via.

» 13.30. L'animale non mostra altro che leggeri segni di rigidità negli arti. Preso fra le mani presenta solo leggerissimi tremiti.

Circa un'ora più tardi, riesaminato, appare completamente normale, e così nei giorni seguenti.



Esperienza VII.

Coniglietto di gr. 990.

Anche questo animale riceve lo stesso trattamento dei due precedenti. Al quarto giorno, due ore dopo la somministrazione dell'epatocatalasi, gli si dànno per iniezione ipodermica gr. 0,0009 di nitrato stricnico, in soluzione al millesimo, dose una volta e mezzo la letale.

Già pochi minuti dopo l'iniezione di stricnina il coniglio comincia a mostrare segni evidenti di avvelenamento. Dopo 10 minuti è preso da violentissimo accesso tetanico, che riesce a superare; poi da altri accessi, che si seguono a brevi intervalli, e finalmente muore in un accesso di tetano con prolungato arresto del respiro.

Dalle esperienze riferite si rileva che gli animali trattati per alcuni giorni con epatocatalasi riescono a superare con grande facilità ed in breve tempo l'avvelenamento determinato dalle dosi letali minime e dalle dosi intermedie fra queste e quelle una volta e mezza le letali di nitrato stricnico; soccombono invece con queste ultime.

Sarebbe interessante vedere se, prolungando ancora il trattamento preventivo con epatocatalasi, o spingendo le dosi di questa, si possa giungere a rendere tollerate dosi ancora maggiori di stricnina. Io non ho potuto insistere in questo ordine di ricerche, anche perchè l'epatocatalasi viene a costare molto, ed il mio laboratorio non dispone che di esigui mezzi. Del resto a completare queste mie ricerche nei punti dove appaiono delle lacune, e ad estenderle ad altri mezzi ossidanti, attende per mio incarico e sotto la mia personale sorveglianza lo studente Mei-Gentilucci, intelligente e diligentissimo interno del mio laboratorio.

ESPERIENZE COL FENATO DI SODIO.

Nelle esperienze col fenato di sodio mi sono occupato dell'azione preventiva e della curativa, trattandosi di un avvelenamento che si svolge assai più lentamente. Le esperienze che ho potuto fare non sono molte; ma i risultati sono stati così netti, così decisivi, da autorizzarmi a ritenere che non abbisognino di altra comprova.

Azione preventiva.

Esperienza VIII.

Coniglio di gr. 1272.

Si iniettano per 4 giorni consecutivi, alle 10 del mattino, c.c. 10 di liquido epatocatalasico nella cavità del peritoneo; alla sera del 4° giorno, alle 15, si iniettano sotto cute gr. 0,765 di fenato di sodio secco (Merck) in soluzione al 10 %. L'animale dà segni di sofferenza durante la iniezione, ma poi subito si calma.

Tenuto in osservazione per tutta la giornata e nei giorni seguenti, non presentò la menoma deviazione dal normale.

La dose di fenato sodico adoperata corrisponde a quella accertata sicuramente letale dal Prof. Bufalini e da me, cioè gr. 0,60 per kgr. di animale.



Esperienza IX.

Coniglio di gr. 1265.

L'animale venne trattato con liquido epatocatalasico nella stessa guisa del precedente, e alla sera del 4° giorno ricevette sotto cute gr. 1 di fenato sodico in soluzione al 10 %, pari a gr. 0,80 per kgr., cioè una dose abbastanza più elevata della letale.

Tranne qualche segno di sofferenza durante e nei primi minuti dopo l'iniezione, il coniglio non rivelò la menoma traccia di deviazione dal normale, in tutta la giornata e nei giorni successivi.

Sarebbe stato interessante spingere più oltre le indagini, dal momento che la somministrazione di epatocatalasi per varî giorni prima dell'esperienza, in dosi giornaliere assolutamente refratte, rende il coniglio del tutto immune anche verso una dose di fenato sodico (gr. 0,80 per kgr.) che, nei conigli normali, dà la morte in un tempo brevissimo. Ma le ragioni poc'anzi accennate m'han tolto di soddisfare al mio desiderio.

Azione curativa.

Trattandosi di avvelenamento che decorre con una certa lentezza (ricordo che Bufalini ed io abbiamo concordemente trovato che con gr. 0,60 per kgr., per iniezione ipodermica, la morte si ha in un tempo variabile dalle 8 alle 20 ore; con gr. 0,70 per kgr. in 3—7 ore; in un tempo molto più breve con gr. 0,80 per kgr.), ho voluto provare l'azione curativa dell'epatocatalasi. Ecco i protocolli delle esperienze in proposito.

Esperienza X.

Coniglietto di gr. 994.

Alle ore 9 si iniettano sotto cute (fianco sinistro) gr. 0,60 di fenato sodico in soluzione al 10 %, e tosto dopo nella cavità peritoneale gr. 2 di epatocatalasi secca, in sospensione in c.c. 10 di acqua.

Nessun fatto di avvelenamento nel giorno dell'esperienza e nei seguenti.

Esperienza XI.

Coniglietto di gr. 997.

Alle ore 10 si iniettano sotto cute (fianco sinistro) gr. 0,80 di fenato sodico in soluzione al 10 %, e subito dopo nel cavo peritoneale gr. 2 di epatocatalasi secca in sospensione in c.c. 10 di acqua.

Nessun sintoma apprezzabile, se ne togli un leggerissimo tremito nella seconda ora dalla somministrazione. Nei giorni successivi il coniglio stette sempre perfettamente bene.

Risulta dunque dimostrata in modo perentorio la benefica influenza dell'epatocatalasi sul decorso e sull'esito dell'avvelenamento da stricnina e da fenolo; e, generalizzando sulla base dei lavori precedenti, credo potere



affermare « sul decorso e sull'esito degli avvelenamenti da sostanze ossidabili, che ossidandosi dànno luogo a composti meno attivi od innocui ».

Per l'azione curativa nell'avvelenamento da fenolo, si sarebbe dovuto vedere se l'epatocatalasi, somministrata quando già sono comparsi i sintomi dell'avvelenamento, riesca a salvare l'animale : tale genere di esperienze però ho dovuto limitarmi a farle con altre sostanze, poichè non disponevo della quantità di epatocatalasi necessaria a ciò.

Esperienze con i sieri ematici.

Comportamento simile a quello dell'epatocatalasi debbono spiegare anche le ossidasi dei sieri ematici. Le esperienze precedenti sull'argomento di Lusini e di Lo Monaco, e quelle anteriori di Centanni e Bruschettini, deponevano già in favore di un tal presupposto. Solo cambia, secondo il mio ordine di idee, l'interpretazione da dare al fenomeno, il quale non è affatto limitato ad un'azione antitossica del siero antitetanico di fronte alla stricnina, come ritenne il Lusini, ma si estende agli altri sieri ematici, specifici o meno, come dimostrò Lo Monaco, e si esercita anche verso gli altri veleni ossidabili, come provano le mie esperienze fatte col fenato sodico.

Per me si tratta di fatti di ossidazione determinati dai sieri per via delle ossidasi in essi contenute, fatti che nulla hanno da vedere con la specificità dei sieri. Io ritengo dippiù che queste esperienze dànno una base razionale alla teoria di Centanni e Bruschettini, nella quale sta adombrato un grande vero; che cioè nei sieri, oltre alle azioni specifiche, si abbia un'azione comune, direi quasi universale, dipendente dal fatto che le loro ossidasi, attivando enormemente le ossidazioni intraorganiche, possono, per via di questo meccanismo, neutralizzare i veleni ossidabili, di qualunque natura e provenienza essi siano.

Ho voluto premettere tali considerazioni, anzichè farle seguire all'esposizione delle mie ricerche. È una professione di fede la mia, alla quale mi auguro di poter dare il contributo di ulteriori studî e di più sicure indagini, e come tale sono autorizzato a farla; che se invece io avessi fatto seguire queste affermazioni all'esposizione delle mie ricerche, si sarebbe potuto interpretarle erroneamente come una illazione che io credessi poterne desumere.

Tagliando corto alla digressione, ecco i protocolli delle mie esperienze fatte col siero antidifterico e col siero antitetanico nei loro effetti sul decorso e sull'esito dell'avvelenamento da fenolo. Anche in questa parte io ho dovuto, per ragioni economiche, limitarmi a studiare l'azione preventiva



dei sieri in discorso per le dosi di gr. 0,60 e gr. 0,80 di fenato sodico per kgr. di animale e l'azione curativa per le stesse dosi; anche qui i risultati sono tali da non ammettere alcun dubbio. Per brevità riferisco poche esperienze.

SIERO ANTIDIFTERICO.

Adoperai il siero antidifterico da 1000 U. I., preparato dall'Istituto sieroterapico milanese.

Azione preventiva.

Esperienza XII.

Coniglio di gr 1292.

Per quattro giorni consecutivi l'animale riceve alle 10 del mattino c.c. 1 di siero antidifterico per iniezione ipodermica. La sera del 4° giorno, alle ore 16, si iniettano sotto cute gr. 0,80 di fenato sodico in soluzione al 10 °/o (corrispondenti a poco più di gr. 0,60 per kgr. del peso).

Nessuna deviazione dal normale ebbe a mostrare il coniglio nella giornata dell'esperienza e nei giorni seguenti, tranne i soliti, e del resto assai fugaci, segni di sofferenza locale durante l'iniezione e nei primi momenti dopo di questa.

Esperienza XIII.

Coniglio di gr. 1165.

L'animale riceve lo stesso trattamento del precedente; alla sera del 4° giorno (ore 16) gli si iniettano sotto cute gr. 0,93 di fenato sodico, in soluzione al 10 °/o, pari a gr. 0,80 per kgr. del peso.

Nessun accenno di deviazione dal normale nel giorno di esperienza e nei seguenti.

Azione curativa.

Esperienza XIV.

Coniglietto di gr. 1000.

Alle ore 11.10 si iniettano ipodermicamente (fianco sinistro) gr. 0,60 di fenato sodico in soluzione al 10 °/o e subito dopo nella cavità peritoneale c.c. 2 di siero antidifterico.

Nessun fatto di avvelenamento.

Esperienza XV.

Coniglietto di gr. 1040.

Alle ore 11.15 si iniettano sotto cute (fianco sinistro) gr. 0,832 di fenato sodico (corrispondenti a gr. 0,80 per kgr. di animale) in soluzione al 10 °/o e subito poi nella cavità del peritoneo c.c. 2 di siero antidifterico.

Nessun fatto di avvelenamento.



Siero antitetanico.

Azione preventiva.

Esperienza XVI.

Coniglio adulto di gr. 2220.

Per quattro giorni consecutivi si inietta ogni giorno. alle 10, c.c. 1 di siero antitetanico del Prof. Tizzoni. La sera del 4° giorno, alle 15, si iniettano sotto cute gr. 1,33 di fenato sodico in soluzione al 10 %, pari a gr. 0,60 per kgr. del peso.

Non si ebbe la menoma deviazione dal normale nel giorno di esperienza e nei successivi.

Esperienza XVII.

Coniglio adulto di gr. 2535.

L'animale vien sottoposto ad identico trattamento del precedente; la sera del 4° giorno, alle ore 15, gli si iniettano sotto cute gr. 1,95 di fenato sodico in soluzione al 10 %, pari a gr. 0,80 per kgr. del peso.

Anche in questo coniglio non si ebbe ad osservare, nel giorno dell'esperienza e nei seguenti, il menomo accenno di deviazione dal normale.

Azione curativa.

Esperienza XVIII.

Coniglio di gr 1275.

Alle ore 10.55 si iniettano ipodermicamente (fianco sinistro) gr. 0,765 di fenato sodico in soluzione al 10 %, e immediatamente dopo c.c. 2 di siero antitetanico nella cavità peritoneale. (La dose di fenato sodico è pertanto di gr. 0,60 per kgr. di animale).

Nessuna deviazione dal normale.

Esperienza XIX.

Coniglio di gr. 1225.

Alle ore 11 si iniettano sotto cute (fianco sinistro) gr. 0,98 di fenato sodico in soluzione al 10 % e subito dopo nel cavo peritoneale c.c. 2 di siero antitetanico. (La dose di fenato sodico risulta di gr. 0,80 per kgr. del peso).

Nessuna deviazione dal normale.

Dal punto di vista di cui mi occupo credo che i risultati delle esperienze non richiedano alcun commento.

Esperienze col Tachiolo Paternò.

Le moderne investigazioni fisico-chimiche hanno fatto vedere che le soluzioni dei metalli colloidali, e quelle dei sali metallici, possono considerarsi come delle vere ossidasi artificiali, rimettendosi così in vigore, su nuova base scientifica, le geniali scoperte di antichi chimici. È in altro lavoro che mi occuperò distesamente di tale argomento, che ha per i miei studi la più alta importanza.



Anche a biologi sperimentatori della prima metà del secolo passato dobbiamo talune affermazioni sull'azione di certi composti metallici che, trascurate per gran tempo, o considerate come poco attendibili, tornano oggi in onore sulla base salda delle indagini fisico-chimiche.

Pur rifuggendo dalle applicazioni affrettate, spesso puerili e qualche volta illogiche che si è tentato di fare di molti trovati della fisico-chimica alla biologia in generale, e che hanno condotto a far risorgere sotto nuova veste, e più seducente, vecchi errori di cui, son certo, si tornerà presto a far giustizia, io credo fermamente che in epoca non molto lontana la fisiologia potrà realmente diventare una branca della fisico-chimica, e con essa altre scienze biologiche, così come preconizzava già il celebre LUDWIG.

Limitandomi pertanto al fatto, ormai non dubbio, che le soluzioni dei metalli colloidali e dei sali metallici agiscono chimicamente come vere ossidasi artificiali, era importante di vedere se anche nel campo biologico sussista la stessa analogia.

Ed anzitutto occorreva accertare se anche per i metalli colloidali e per le soluzioni dei sali metallici, di cui si è verificato il comportamento *in vitro* analogo a quello delle ossidasi, si determinano nell'organismo ossidazioni così attive quali si hanno sotto l'influenza delle ossidasi naturali.

Per i sali di ferro, sebbene da punti di vista assai diversi, si conosce qualche cosa in proposito. Io mi proponevo di occuparmi metodicamente di questo argomento, ed avevo iniziato alcuni studi che, per tante ragioni, non ho potuto proseguire. Se ne sarà il caso, mi riservo di fare studiare il problema nel mio laboratorio, appena disporrò di mezzi più larghi.

Occupandomi nello scorso anno del potere ematogeno del fluoruro d'argento, ebbi occasione di constatare il fatto, accennato già da *Paternò* e *Cingolani,* che cioè sotto l'influenza di questo farmaco, somministrato a piccole dosi per un certo tempo, cresce molto il peso degli animali, in proporzione assai più notevole di quel che non succeda in animali di controllo, tenuti in condizioni perfettamente uguali. Notai allora che sarebbe stato di grande interesse lo studio del ricambio materiale in animali tachiolizzati.

Sebbene non abbia in proposito larga messe di fatti, pure i risultati di qualche ricerca preliminare mi autorizzano a ritenere che il tachiolo attivi in modo sorprendente le ossidazioni organiche. Così negli animali tachiolizzati aumenta in misura elevata la produzione di urea e di acido urico.

Ho preso perciò il tachiolo a tipo di queste mie ricerche, delle quali, io spero, non resterà sconosciuto l'interesse biologico. Mi sono limitato a studiare l'azione preventiva del tachiolo nell'avvelenamento da stricnina;

in quello da fenato sodico ho preso anche in considerazione l'azione curativa.

Riferisco i protocolli di talune esperienze.

Esperienze con la stricnina.

Esperienza XX.

Coniglietto fulvo di gr. 960.

Per cinque giorni consecutivi riceve ogni giorno, alle 15, gr. 0,01 di tachiolo in soluzione al millesimo per via ipodermica.

La mattina del 6° giorno, alle 10.41, si pratica una iniezione ipodermica di gr. 0.0006 di nitrato di stricnina in soluzione al millesimo (dose corrispondente ad un po' più della minima letale).

Nessun fatto di avvelenamento.

Esperienza XXI.

Coniglietto fulvo di gr. 780.

Per cinque giorni di seguito riceve ogni giorno alle 15, gr. 0,01 di fluoruro di argento in soluzione al millesimo, per via ipodermica. La mattina del 6° giorno, alle ore 10.56, si pratica una iniezione ipodermica di gr. 0,0005 di nitrato di stricnina (soluzione al millesimo). [La dose del sale alcaloideo risulta di gr. 0,00075 per kgr. del peso, cioè rappresenta la dose intermedia fra la letale minima e quella una volta e mezzo letale.]

Nessun segno di avvelenamento, tranne che una leggerissima rigidità degli arti nel camminare, del resto assai fugace.

Esperienza XXII.

Coniglio albino di gr. 1265.

Trattato per cinque giorni come i 2 precedenti. La mattina del 6° giorno si somministrano, per via ipodermica, gr. 0,0013 di nitrato di stricnina in soluzione all'1 °/oo. (La dose risulta pertanto di gr. 0,0009 per kgr. del peso, cioè una volta e mezzo la letale.)

L'iniezione del sale alcaloideo venne praticata alle 11.5. L'animale si mantenne sempre vispo, come di consueto, fino alle 11.32: in questo momento, nello spiccare un salto, resta con gli arti irrigiditi e presenta qualche scossa, ma subito si rimette, e torna a saltellare per la stanza. Offertogli il cibo vi accorre con avidità. Alle 11.47 presenta d'improvviso un forte accesso tetanico, seguito da altri più o meno intensi. Lo stato convulsivo si mantiene per circa 6 minuti, poi le convulsioni si dileguano, ed il coniglio resta per circa 4 minuti immobile, sdraiato sul ventre, con gli arti posteriori distesi, con respirazione ansante. Di lì a poco si rimette sugli arti ed alle 12.7 è già capace di muoversi, ma con movimenti piuttosto rigidi. Alle 12.20 saltella e mangia, come un coniglio del tutto normale, nè mostra in seguito altro fenomeno degno di nota.

Con la dose doppia della letale di nitrato stricnico ebbi risultati incostanti, essendo alcuni animali riusciti a superare l'avvelenamento, mentre in altri si determinò la morte.



ESPERIENZE COL FENATO DI SODIO.

Azione preventiva.

Cinque conigli vennero iniettati giornalmente ciascuno con gr 0,01 di tachiolo in soluzione al millesimo per 5 giorni consecutivi. La mattina del 6° giorno vennero posti in esperienza col fenato sodico, a dosi variabili, come dai seguenti protocolli.

Esperienza XXIII.

Coniglio albino di gr. 1002.

Iniezioni preventive di tachiolo nel modo sopra indicato. La mattina del 6° giorno, alle 10, si iniettano per via ipodermica gr. 0,60 di fenato di sodio in soluzione al 10 %. (Dose minima letale.)

Nessun fatto di avvelenamento, anche nei giorni seguenti.

Esperienza XXIV.

Coniglio fulvo di gr. 1249.

Iniezioni preventive di tachiolo per 5 giorni come sopra. La mattina del 6° giorno si inietta, per via ipodermica, gr. 1 di fenato sodico in soluzione al 10 %. L'animale si agita fortemente durante l'iniezione. (La dose di fenato sodico risulta di gr. 0,80 per kgr.).

Nessun accenno di avvelenamento fenolico anche nei giorni consecutivi.

Esperienza XXV.

Coniglio albino di gr. 1240.

Iniezioni preventive di tachiolo per 5 giorni, come sopra. La mattina del 6° giorno si iniettano, per via ipodermica, gr. 1,24 di fenato di sodio in soluzione al 10 %, pari a gr. 1 per kgr. del peso. Segni vivissimi di sofferenza durante la iniezione. Del resto nessun fatto di avvelenamento anche nei giorni successivi.

Esperienza XXVI.

Coniglio fulvo di gr. 955.

Trattato per 5 giorni con tachiolo, come i precedenti.

La mattina del 6° giorno riceve, per iniezione ipodermica, gr. 1,43 di fenato di sodio in soluzione al 10 %, pari a gr. 1,50 per kgr. del peso. Sofferenza viva al momento dell'iniezione; appena cessata questa il coniglio si getta su di un fianco e fa con gli arti ripetuti movimenti di nàtazione. Pochi istanti dopo si calma, e comincia a saltellare come un coniglio normale : e tale si mostra poi sempre nel giorno dell'esperienza e nei successivi.

Esperienza XXVII.

Coniglio albino di gr. 1355.

Trattato con tachiolo per 5 giorni consecutivi, come i precedenti. La mattina del 6° giorno riceve, per via ipodermica, gr. 2,44 di fenato sodico in soluzione al 10 %, pàri a gr. 1,80 per kgr. del peso, cioè una dose triplice della minima letale.

Tranne i soliti segni di sofferenza al momento dell'iniezione, il coniglio non presentò la menoma deviazione dal normale anche nei giorni successivi.



I risultati delle esperienze sull'azione preventiva del tachiolo nell'avvelenamento da stricnina ed in quello da fenato sodico sono addirittura maravigliosi; io mi propongo di spingere ancora oltre le dosi di fenato sodico per stabilire il limite di tolleranza per questo veleno negli animali tachiolizzati.

Azione curativa.

Quanto all'azione curativa del tachiolo nell'avvelenamento da fenolo, io non ho fatto che poche esperienze di saggio, somministrando cioè il tachiolo per iniezione ipodermica, alla dose di gr. 0,01, nei conigli contemporaneamente, o poco prima, iniettati con soluzione al 10 % di fenato sodico (alla dose di gr. 0,60—0,80—1 di fenato per kgr.). In queste condizioni non rilevai alcun segno di avvelenamento negli animali.

Sarebbe interessante anche qui di accertare il limite di tolleranza, e di vedere poi se, somministrando il tachiolo quando già si siano manifestati i segni dell'avvelenamento fenolico nei suoi diversi stadi, si possa col tachiolo esercitare un'azione curativa più o meno efficace.

Ma a tali quesiti daranno risposta le esperienze cui attende, nel mio laboratorio, lo studente MEI-GENTILUCCI.

Io chiudo pertanto l'esposizione di queste mie nuove ricerche affermando, con sicurezza sempre maggiore, che l'ossigeno attivo deve considerarsi come energico antidoto e controveleno fisiologico delle sostanze tossiche ossidabili, e che ossidandosi dànno luogo a composti meno attivi od innocui. E le risultanze di queste nuove ricerche mi dànno sempre maggiore ardimento a sperare che forse potranno i miei studî ricevere utile applicazione nella pratica. A titolo di saggio intanto io mi preparo ad iniziare una serie di esperienze sul decorso e sull'esito di talune infezioni negli animali in cui si siano determinati, col tachiolo od altri ossidanti (e qui all'infuori dei sieri ematici, per ragioni troppo ovvie), processi ossidativi più energici.

Camerino, Maggio 1905.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Giessen.

Ueber Jodipin-Resorption

von

HELMUTH PETERS.

Jodipin ist eins der neueren Jodpräparate; es wurde 1897 von WINTERNITZ dargestellt und in die Therapie eingeführt. Jodipin ist ein Additionsprodukt von Jod an Sesamöl. Hergestellt wird es durch Einwirkung von Jodmonochlorid auf dieses Fett. Es hat sich von allen Fetten gerade das Sesamöl als das beste erwiesen, da es neben leichter Verdaulichkeit geruch-und geschmacklos ist.

VON MERK in Darmstadt wird das Jodipin in zwei Konzentrationen in den Handel gebracht: als 10 % und als 25 % Präparat. Ersteres ist eine ölige hellgelbe Flüssigkeit, die sich von Sesamöl nicht unterscheidet. Das 25 % Jodipin ist etwas dunkler, zäher, dickflüssiger, in der Kälte von honigähnlicher Konsistenz. Beide Präparate sind in Wasser und Alkohol unlöslich, in Aether und Chloroform leicht löslich. Die Gegenwart von Jod macht sich in beiden Präparate äusserlich in keiner Weise bemerkbar. In gut verschlossenen Gefässen ist Jodipin sehr lange haltbar. Die dunklere Färbung des hochprozentigen Präparates rührt nach Hesse von der Anwesenheit eines harzigen Körpers odes alkohollöslichen Oels her. Ursprünglich wurde Jodipin innerlich gegeben. Doch erwiesen weitere Versuche, dass es auch, namentlich eingespritzt, sehr gut verwendbar sei.

Bei innerer Darreichung wird es im Darm gespalten, und ein geringer Teil des Jodes wird hier bereits als Jodalkali gebunden, der grössere Teil wird als jodierte Fettsäure aufgenommen und im Organismus oxydiert.



Das Jod erscheint alsdann im Harn als Jodalkali, oder auch an Harnstoff oder Harnsäure gebunden (FEIBES). Die Ausscheidung durch die Nieren dauert bei der Verabreichung per os etwa 8 bis 10 Tage, ungefähr die doppelte Zeit wie bei Jodkalium. (WINTERNITZ, KLINGMÜLLER.)

Sehr viel weniger sind wir über die Schicksale eingespritzten Jodipins unterrichtet. KLINGMÜLLER fand, dass an den Stellen, wo Jodipin eingespritzt sei, sich geringe Mengen von Jodalkali nachweisen lassen. Nach einer Reihe von Tagen sei stets das Jodipin an Ort und Stelle verschwunden, während im Harn noch Jodausscheidung bestehe.

WINTERNITZ erwähnt bereits « Lokalwirkungen » des eingespritzten Jodipins, und zwar gestützt auf folgenden Versuch : Er injizierte einem stark abgemagerten Hunde von 6 kgr. 16,06 gr. 10 % Jodipins unter die Rückenhaut. Wahrend der ersten 10 Tage nach der Jnjektion wurden im Harn, durch Veraschen bestimmt, 1,1008 gr. Jod ausgeschieden, wobei neun Tage hindurch, durch « direkt » keine Jodreaktion erhältlich war. Am siebenten. Tage gab der Harn direkt keine Jodreaktion, enthielt aber 0,014 gr. Jod. In den nächsten 6 Tagen wurde Jod direkt nachgewiesen. Am 26 Tage nach der Injektion wurde der Hund getötet. An der Stelle der Injektion wird eingeschnitten, die Umgebung dieser Stelle wird mit Aether aus einer Spritzflassche abgespritzt. In dem Rückstand, der nach dem Verdunsten des Aethers bleibt, ist direkt kein Jod nachweisbar, wohl aber nach der Verseifung. Das Fettgewebe selbst, das herauspräpariert wurde, enthielt reichlich Jodipin. Ebenso war Jodipin mit « voller Schärfe » nachweisbar in Leber, Knochenmark, Bauchfett, wenn auch in geringer Menge.

Weitere Versuche in dieser Hinsicht wurden nicht vorgenommen. Damit ist das, was wir über die Lokalwirkungen des Jodipins wissen, erschöpft. Und doch wäre es sehr wünschenswert, den Schicksalen des eingespritzten Jodipins genauer nachzugehen. Denn diese Einspritzungen erfreuen sich jetzt bereits weitgehender, praktischer Anwendung. Ueberall da, wo bisher Jodkalium Verwendung fand, wird jetzt vielfach Jodipin in Gebrauch genommen.

Die ausgedehnteste Anwendung und die eklatantesten Heilerfolge haben Jodipineinspritzungen in der Syphilistherapie zu verzeichnen, namentlich in der tertiären Periode und bei syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems.

Bei Bronchitis, Asthma, Emphysem, Psoriasis und Skrophulose ist Jodipin ebenfalls mit gutem Erfolg injiziert worden. Hervorragende Lokalwirkung äusserte Jodipin bei Ischias und anderen neuralgischen Schmerzen.

Die vollständige Heilung von Hautaktinomykose beim Menschen durch Jodipininjektionen führte dazu, dieses Mittel auch bei Aktinomykose der Rinder in gleicher Weise zu gebrauchen. Und hier wirkt Jodipin geradezu als Spezifikum, ganz einerlei, in welcher Form die Aktinomykose auftritt.

Gleiche spezifische Wirkung ist mit Jodipin bei der Leberzirrhose der Pferde, eine Krankheit, die bisher als unheilbar galt, zu verzeichnen.

In wie weit Jodipin den Zerstörungsprozess des Tuberkelbazillus im Organismus bei Menschen und Tiere zu bekämpfen vermag, darüber sind beiderseits Versuche noch im Gange. Die Zeit der Anwendung ist hier noch zu kurz, und die Zahl der Fälle noch zu gering, als dass ein endgültiges Urteil, wie bei den ebengenannten Krankheitsformen, gebildet werden könne.

Unter diesen Umständen übernahm ich auf Veranlassung von Herrn Prof. GEPPERT die Untersuchung über die Schicksale des eingespritzten Jodipins am Orte der Einspritzung. Der Plan der Untersuchung war einfach. Zunächst musste konstatiert werden, wieviel Jodipin in den Tagen nach der Einspritzung an Ort und Stelle nachweisbar war, und ferner musste konstatiert werden, ob an Ort und Stelle eine Zersetzung erfolge und wie stark sie sei.

In erster Linie kam es, wie ohne Weiteres ersichtlich, darauf an, an Ort und Stelle die Quantität des liegenbleibenden Jodipins zu bestimmen. Zu diesem Zweck mussten die betreffenden Organen extrahiert, und die Quantität des extrahierten Jodipins festgestellt werden. Es entstand daher zunächst die Frage, mit welcher Genauigkeit sich Jodipin aus tierischen Geweben wieder darstellen lässt. Zur Entscheidung dieser Frage wurde fein gehacktes Fleisch mit einer abgemessenen Quantität Jodipins gemischt, dieses dann wieder extrahiert und bestimmt.

Was zunächst die Methode der quantitativen Jodipinbestimmung anlangt, so baut sie sich darauf auf, dass das Jodipin durch Aether extrahierbar und dann durch Verseifung, Veraschung und Jodbestimmung quantitativ nachweisbar ist.

Die Methode der Jodbestimmung im Jodipin ist nach den Prinzip ausgeführt wie sie E. SCHMIDT in seinem « Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, I. Teil, p. 265 » zur Betimmung des Jodes im Lebertran angiebt. Die Ausführnng in unserem Falle gestaltet sich folgendermassen:

5 gr. 10 % Jodipins beziehungsweise 2 gr. 25 % Jodipins werden in einer grossen Porzellanschale mit 5 gr. Natriumhydroxyd gelöst, in 10 c.c. destillierten Wasser und 50 c.c. absoluten Alkohol in einem Oelbade verseift. Nachdem die Seife in der Schale



vollständig getrocknet ist, wird sie in einem kleinen Porzellantiegel auf dem Asbestteller verkohlt. Dabei entsteht unter starker Rauchentwicklung aus der gelbweissen Seife eine dünnflüssige, braune Masse die bei weiterem Erhitzen schwarz, dickflüssig und schmierig wird. Schliesslich hört die Rauchentwicklung auf, und in dem Tiegel bleibt eine grobkörnige, schwarze, trockene Masse. Letztere wird jetzt über der freien Flamme scharf geglüht, bis die Farbe weissgrau geworden ist. Während der Verseifung und Verkohlung ist beständiges Umrühren notwendig, damit ein Anbacken nicht eintritt. Die Asche wird in einem Mörser fein pulverisiert, mit Wasser aufgenommen, in ein 200 Bezw. 100 c.c. fassendes Kölbchen gespült, bis zur Marke aufgefüllt und einige Minuten kräftig geschüttelt. Von diesen 200 c.c. kommen 50 c.c. zur Untersuchung auf Jod, und zwar geschieht dies in folgender Weise :

Ein Kolben ist mit einem doppelt durchbohrten Korkstopfen verschlossen. Durch die eine Oeffnung des Stopfens reicht eine Glasröhre von der Dicke eines gewöhnlichen Bleistiftes in den Kolben senkrecht bis dicht über den Boden. Das andere Ende der Glasröhre trägt einen kleinen Trichter. Durch die zweite Oeffnung des Korkstopfens geht eine U-förmig gebogene Glasröhre von der Weite wie die vorige. Das eine Ende reicht etwa 5 c.c. in den Kolben hinein, während das andere Ende, etwa 30 cm. lang, in ein kleines Glaskölbchen mit starker Jodkalilösung taucht. Letzteres Kölbchen ist in einem grossen Glasgefässe von kaltem Wasser umgeben.

Bei der Jodbestimmung werden zunächst die genannten 50 c.c. Flüssigkeit in den Kolben gebracht, alsdann 20 c.c. verdünnte Salzsäure hinzugefügt und nun wird der Kolben in einem Oelbade erhitzt, bis die Flüssigkeit siedet. Dann giesst man durch den Trichter langsam und in kleinen Quantitäten Eisenchloridlösung hinzu. Die Jodentwicklung beginnt sofort, und das Jod destilliert mit dem Wasserdampf in das Jodkalium über. Nachdem jede sichtliche Jodentwicklung zu Ende ist, wird das Kölbchen mit Jodkalium, indem sich das Gelöste übergegangene Jod befindet, weggenommen, und in ein Becherglase eine weitere Lösung von Jodkali als Kontrollösung untergestellt. Das übergegangene, in Jodkalium gelöste Jod wird mittels 1/10 normaler Natriumthiosulfatlösung bestimmt.

Znächst konnte ich mit dieser Methode feststellen, dass das verwandte Jodipin in der Tat den indizierten Jodgehalt besass. Die Daten sind folgende : 2 gr. 25 % Jodipins (= 0,5 gr. Jod) wurden nach der angegebenen Methode verascht, und der vierte Teil entsprach 20,2 c.c. Natriumthiosulfatlösung, also das ganze 0,5 gr. Jod.

5 gr. 10 % Jodipins (= 0,5 gr. Jod) ergaben 4 mal, 0,125 gr. Jod (9,88 c.c. Natriumthiosulfatlösung) = 0,5 gr. Jod.

Schwieriger gestalltete sich die quantitative Darstellung des Jodipins aus dem tierischen Gewebe. Hier wurden mehrere Methoden probiert 1) direkte Verseifung und Veraschung des mit Jodipins versetzten Gewebes, 2) Aetherextraktionen im Soxlethapparat. Letztere wurden wiederum in verschiedener Weise vorgenommen. Da das Gewebe getrocknet werden musste, ehe es in den Soxleth gelangt, so wurde getrocknet (a) durch

Erhitzung auf dem Wasserbade mit und ohne Hülfe von Luftdurchleitung; (b) im absoluten Vakuum über Schwefelsäure.

Dabei wurde jedesmal Hackfleisch innig mit einer abgemessenen, bezw. abgewogenen Menge Jodipins versetzt. Nachdem dann getrocknet, extrahiert, verseift, verkohlt, verascht war, wurde mindenstens ein Viertel des wässerigen Extraktes auf Jod untersucht. Im einzelnen gestalten sich die Versuche folgendermassen :

Versuch 1.

2 gr. 10 % Jodipins wurden mit 60 gr. Hackfleisch innig vermengt. Nach Zusatz von 2 gr. Natriumhydroxyd gelöst in 4 c.c. Wasser und 20 c.c. absoluten Alkohol, wird im Oelbade verseift. Bei dem Verseifungsprozess, entsteht aus dem Fleisch eine höchst übelriechende, dünnbreiige, schmierige, rotbraune Masse, die durch weiteres Erhitzen verkohlt und schliesslich verascht wurde. Die gepulverte Asche wird mit Wasser zu 200 c.c. aufgefüllt. 100 c.c. dieser Flüssigkeit werden aufgekocht. Darin sind enthalten 0.0508 gr. Jod : also, im Ganzen 0.1016 gr.

Es sollten sein : 0.2 gr. Jod. Es fehlt mithin 49.2 %.

Versuch 2.

In ein Stück Fleisch von 60 gr, werden 1.590 gr. 10 % Jodipins eingespritzt. Nach der Injektion wird das Fleisch mit der Schere fein zerschnitten und in einem Wasserbade getrocknet. Das Trocknen wird in einem heissen Luftstrom ca. 1 1/2 Stunden lang fortgesetzt. Die fast knochenharte Masse wird so fein wie möglich pulverisiert und in einem Soxlethapparat 6 Stunde lang mit Aether ausgezogen. Nachdem der Aether verdunstet ist, wird der bräunliche Rückstand mit 1.5 gr. Natriumhydroxyd gelöst und in 3 c.c. Wasser und 15 c.c. Alkohol verseift, verkohlt, verascht. Die pulverisierte Asche wird mit 50 c.c. Wasser aufgenommen.

25 c.c. ergeben 0.04699 gr. Jod.

Die restlichen 25 c.c. enthalten 0.0508 gr. Jod.

Die untersuchten 50 c.c. liefern mithin 0.096 gr. Jod.

Es sollten sein 0.159 gr. Jod.

Es fehlen 39.62 %.

Versuch 3.

60 gr. Hackfleisch werden mit 1.0765 gr. 10 % Jodipins vermischt und in einem Glaszylinder in einem Wasserbade 5 bis 6 Stunden lang bei einer Temperatur von etwa 40° erwärmt. Das Fleisch wird dann in möglichst dünner Lage fein verteilt auf einer Platte aufgetragen und 24 Stunden lang im absoluten Vakuum trocknen gelassen. Innerhalb dieser 24 Stunden, etwa nach 12 Stunden, wird es einmal herausgenommen und umgedreht. Aus dem Vakuum heraus, kommt das Fleisch in den Soxlethapparat und wird dort 6 Stunden lang durch Aether extrahiert. Der Aether wird verdampft, und der Rückstand mit 1 gr. Natriumhydroxyd und 2 c.c. Wasser und 10 c.c Alkohol verseift, verkohlt, verascht. Die Asche wird mit Wasser zu 50 c.c. aufgenommen und untersucht. Die gefundene Menge Jod beträgt 0.07 gr. Es sollten sein 0.107 gr. Jod.

Es fehlen 34.58 %.

Versuch 4.

60 gr. nicht mehr ganz frisches Hackfleisch werden nach dem Zusatz von 1.38 gr. 10 % Jodipins in möglichst dünner Lage auf eine Platte aufgetragen, in das absolute Vakuum gebracht und dort 24 Stunden lang trocknen gelassen.

Innerhalb dieser Zeit wird das Fleisch einmal umgewendet. Im Soxleth extrahiert Aether 6 Stunden lang. Der Aetherrückstand wird in einer Schale mit 1.5 gr. Natriumhydroxyd und 3 c.c. Wasser und 5 c.c. Alkohol verseift, verkohlt, verascht. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt und kräftig geschüttelt. Aus den 100 c.c. wurden an Jod gewonnen 0,11557 gr. Dem Fleisch war ursprünglich zugezetzt 0.138 gr. Jod. Es fehlen 16.6 %.

Das durch Aether ausgezogene Fleisch kam nochmals 4 Stunden lang in den Soxlethapparat. Der geringe Rückstand wurde genau wie vorher, verseift, verkohlt und verascht. Er enthielt kein Jod mehr.

Versuch 5.

100 gr. frisches Hackfleisch, die mit 5 gr. 10 % Jodipin gut vermengt sind, werden in dünner Lage auf eine Platte aufgetragen und 24 Stunden lang in das Vakuum gebracht. Nach 12 Stunden wird das Fleisch gewendet. Dann extrahiert der Aether 6 Stunden lang im Soxleth. Der Rückstand, nach dem Verdunsten des Aethers, wird mit 5 gr. Natriumhydroxyd in 10 c.c. Wasser und 50 c.c. Alkohol verseift. Nachdem verkohlt, verascht und pulverisiert ist, wird mit Wasser zu 200 c.c. Wasser aufgefüllt. Davon werden 25 c.c. wie üblich, auf Jod untersucht. Diese ergeben 0.0635 gr. Jod. In den 200 c.c. sind demnach 0.5 gr. Jod enthalten. Es ist mithin alles Jod, wie es in den dem Fleisch zugestzten 5 gr. 10 % Jodipin vorhanden war, in Freiheit getreten.

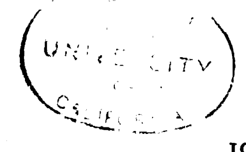
Die durch Aether ausgezogenen Fleischreste werden mit Wasser übergossen 24 Stunden lang stehen lassen. Das Wasser wird zur Hälfte eingedampft und abfiltriert. Das Filtrat, nach Ausscheidung des ausgefallenen Eiweisses, wird auf Jod untersucht. Es zeigen sich so minimale Spuren von Jod, dass sie nicht titriert werden können.

Versuch 6.

50 gr. Hackfleisch werden mit 2 gr. 25 % Jodipin gut vermischt, auf eine Platte dünn aufgetragen und 24 Stunden lang, wobei das Fleisch einmal umgedreht war, in das Vakuum gebracht. Dann wird das Fleisch im Soxleth 6 Stunden lang extrahiert. Der Rückstand des Aetherextraktes wird mit 5 gr. Natriumhydroxyd und 10 c.c. Wasser und 50 c.c. Alkohol verseift. Die fein gepulverte Asche wird mit Wasser zu 200 c.c. Wasser aufgenommen und tüchtig geschüttelt. Von dieser Auffüllung werden 25 c.c. auf Jod untersucht. Sie enthalten 0.06223 gr. Jod. Weitere 25 c.c. ergeben 0.0635 gr. Jod.

In den 200 c.c. sind demnach 0.5 gr. Jod. enthalten, genau dieselbe Menge so wie sie dem Fleisch hinzugesetzt war.

Das durch Aether extrahierte Fleisch wurde wie bei dem vorhergehenden Versuche nochmals durch Wasser 24 Stunden lang ausgezogen, der Auszug zur Hälfte eingedampft, nach Ausscheidung der koagulierten Eiweissmassen filtriert und das etwa noch vorhandene Jod durch Destillation nach Zufügung van Salzsäure und Eisenchlorid bestimmt. Aber die Jodkalilösung blieb vollständig wasserhell, nicht einmal Spuren von Jod traten mehr über.



Aus diesen Versuchung ging als einzig brauchbare Methode die der Experimente V und VI hervor. Das stark zerkleinerte Fleisch wird in dünner Schichte in das absolute Vakuum gebracht und bleibt dort 24 Stunden lang stehen. Innerhalb dieser Zeit, etwa nach 12 Stunden, wird es einmal umgedreht. Im Soxleth wird alsdann das Fleisch durch Aether extrahiert. Der Aether wird verdunstet, der Rückstand verseift und verascht. Dann erhält man in der Tat alles Jodipin heraus, das ins Fleisch hinein gebracht war. Wenn in Versuch IV. ein Defizit von 16,6 % vorhanden war, so erklärt es sich daraus, dass das Fleisch nicht mehr ganz frisch war, und bereits Zersetzungen in ihm sich abspielten.

Bei den Tierversuchen wurde nun in folgender Weise verfahren.

Bei der Injektion wurden nur Spritzen mit weiten Kanülen verwendet. Denn das zähflüssige 25 % Jodipin lässt sich durch enge Nadelrohre nur mit grossem Kraftaufwande oder auch gar nicht durchpressen. Bedeutend erleichtert wird die Injektion von Jodipin, wenn dasselbe vorher etwas angewärmt wird. Die Beweglichkeit der beiden Präparate wird dadurch wesentlich grösser. Das Aufsaugen des Flüssigkeit geschah direkt mit der Spritze mit Hinweglassung der Kanüle. Nachdem die Haare an der betreffenden Stelle abgeschoren waren, wurde die Nadel in die Muskulatur eingestochen und zwar in schräger Richtung. Um die Gefahr von Lungenembolieen zu vermeiden, wurde nach dem Einstich etwas gewartet, ob sich nicht eine Blutung als Zeichen von Gefässverletzung einstellte. Jetzt wird die gefüllte Spritze durch die eingeführte Nadel langsam entleert. Ebenso langsam und vorsichtig muss die Nadel wieder herausgezogen werden, damit aus der Injektionsöffnung nicht wieder Jodipin zurückfliesst. Ein Verschluss der Wunde war nie nothwendig. Durch leichte und sanfte Massage wurde das Jodipin in dem Gewebe etwas verteilt. Die geringe Luftquantität, die bei der Injektion eingeführt wurde, schadet nie. Veränderungen des injizierten Gewebes, örtliche Reizung, Infiltration, Abszessbildung wurden nicht beobachtet. Schmerzäusserungen gaben die Tiere nur selten von sich.

Dann wurde nach einer bestimmten Zeit das Tier getötet, die injizierten Teile herauspräpariert und mit der Scheere möglichst fein zerschnitten. Zum Schluss wurden sie analysiert, wie oben (Versuch V. und VI.) beschrieben.

Die einzelnen Versuchen gestalteten sich folgendermassen :

Versuch 7.

Einem Kaninchen, mittelgrosses Tier, werden 5 gr. 25 % Jodipin in die Hinterschenkelmuskulatur injiziert. 16 Stunden nach der Injektion wird das Tier durch

Halsschnitt getötet. Beim Ablösen der Haut von dem Schenkel ist Jodipin in ziemlicher Menge im Unterhautzellgewebe, auf der Muskulatur und zwischen den einzelnen Muskelgruppen sichtbar. Der betreffende Schenkel wird bis zur Beckensymphyse losgetrennt, und die einzelnen Muskelgruppen von den Knochen lospräpariert. Die Muskeln werden mit einer Scheere fein zerschnitten und mit der dem Schenkel zugehörigen Haut in einer Glasschale möglichst fein verteilt und in das absolute Vakuum gebracht. Nach 24 Stunden, während welcher Zeit die Muskulatur auch einmal umgedreht wurde, ist das Fleisch trocken genug, um im Soxleth ausgezogen werden zu können. Der Rückstand wird nach der beschriebenen Methode verseift, verkohlt, verascht. Die graue gepulverte Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt. In 25 c.c. dieser Auffüllung sind 0,22352 gr. Jod enthalten. In weiteren 25 c.c. sind 0,22098 gr. Jod enthalten. Die 100 c.c. ergeben demnach 0,88900 gr. Jod.

Dem Tiere waren 1,25 gr. Jod eingespritzt, es fehlen mithin 28,88 %. Die durch Aether extrahierte Muskulatur wird 24 Stunden lang durch Wasser ausgelaugt. Das Wasser wird bis zur Hälfte eingedampft, filtriert und auf Jod untersucht. Aus diesem Fleischwasser, 130 c.c., gehen noch 0,082 gr. Jod über. Es sind demnach 6,56 % Jod in alkalische, wasserlösliche Verbindungen übergegangen.

Von dem Körper sind mithin nach 16 Stunden von den injizierten 1,25 gr. Jod 22,32 % resorbiert worden.

Die durch Wasser ausgelaugten Fleischmassen werden nochmals mit stark alkalischem Wasser übergossen und 24 Stunden lang stehen gelassen. Das abgegossene Wasser wird eingedampft, filtriert und nochmals auf Jod untersucht. Es ist kein Jod mehr vorhanden.

Versuch 8.

Einem mittelstarken Kaninchen werden 5 gr. 25 % Jodipins in die Hinterschenkelmuskulatur eingespritzt. Die Tötung und Untersuchung des Tieres findet nach 48 Stunden statt. Jodipin im Unterhautzellgewebe, auf und zwischen den Muskelgruppen in ziemlicher Menge kenntlich. Nach dem Lospräparieren der einzelnen Muskeln werden diese in einer Kältemischung von Schnee und Ammonium nitricum zum Gefrieren gebracht. In diesem Zustand lassen sich die Muskeln in fast mikroskopisch feine Schnitte zerlegen, die dann in dünner Lage in einer Glasschale ausgebreitet, im Vakuum trockenen. Nach 36 Stunden kommen die Schnitte zur Extraktion in den Soxlethapparat. Verseifen, Verkohlen, Veraschen nach der üblichen Methode. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt. Davon enthalten 50 c.c. 0,46101 gr. Jod. In dem 100 c.c. sind demnach 0,922 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 26,24 %.

Aus dem wässerigen Auszuge werden 0,222 gr. Jod gefunden = 17,76 %.

Von dem Tiere wurden mithin in 48 Stunden 8,48 % resorbiert.

Versuch 9.

Einem Kaninchen, kleines Tier, werden 2 gr. 25 % Jodipin in den Hinterschenkel injiziert. Tötung und Untersuchung nach 8 Tagen. Die Gefriermethode ist in diesem Versuche wie auch in den folgenden nicht mehr zur Anwendung gekommen. Die Untersuchung auf Jod wird wie üblich vorgenommen, Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

25 c.c. dieser Auffüllung weisen 0,14 gr. Jod auf. Aus weiteren 25 c.c. ist dieselbe



Menge Jod erhältlich. In den 100 c.c. sind demnach 0,5 gr. Jod vorhanden Dies Tier hat in 8 Tagen kein Jod resorbiert. Der wässerige Auszug der Muskulatur ging durch einen Unfall verloren.

Versuch 10.

Einem kleinen Kaninchen werden 5 gr. 10 % Jodipin in den Hinterschenkel eingespritzt. Das Tier wird nach 16 Stunden getötet. Das Jodipin hat einen verhältnismässig grossen Verbreitungsbezirk angenommen. Bis in das Unterhautzellgewebe des Rückens und des Bauches war Jodipin zu verfolgen. Soweit alle Gewebsteile vom Jodipin durchtränkt erschienen, wurden sie zur Untersuchung herangezogen. Auf den Knochen sogar war Jodipin kenntlich. Daher wurden auch diese, in kleine Teile zerquetscht, mit den anderen fein zerschnittenen Gewebsteilen in das Vakuum gebracht. Die Untersuchung geht den beschriebenen Gang. Beim Verseifen des Aetherrückstandes bildete sich beim Zugiessen der konzentrierten Natronlauge unter starker Temperatursteigerung, die Schale war fast nicht anzufassen, eine braune, schäumende, zischende Masse, ein Vorkommnis, das ich sonst nie gesehen habe. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgenommen.

25 c.c. enthalten 0,09271 gr. Jod. In den 100 c.c. sind demnach 0,37084 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 26 %.

In dem wässerigen Auszuge sind 0.00508 gr. Jod = 1 %.

Das Tier hat in 16 Stunde 25 % Jod resorbiert.

Versuch 11.

Einem Kaninchen, mittelgrosses Tier werden 5 gr. 10 % Jodipin in den Hinterschenkel injiziert. Tötung und Untersuchung nach 48 Stunden.

Der Verbreitungsbezirk des Jodipins ist wie bei den vorigen Tieren ein sehr grosser. Soweit möglich, wird alles vom Jodipin durchtränkte Gewebe untersucht. Ein Teil des Jodipins, der beim Loslösen des Schenkels in die Bauchhöhle floss, ging für die Untersuchung verloren. Untersuchungsmethode wie oben. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

Aus 25 c.c. sind 0,11938 gr. Jod erhältlich. Demnach sind in den 100 c.c. 0,477 gr Jod.

Es fehlen mithin 4,6 %.

Bei der Untersuchung des wässerigen Auszuges, treten nur Spuren von Jod auf, die so minimal sind, dass sie nicht titriert werden können. Das Tier hat in 48 Stunden. 4,6 % Jod resorbiert.

Versuch 12.

Einem grossen Kaninchen werden 5 gr. 10 % Jodipins in den Hinterschenkel injiziert. Tötung und Untersuchung nach 8 Tagen. Methode der Untersuchung wie vorher. Die Asche wird mit Wasser zu 200 c.c. aufgenommen.

In 25 c.c. sind 0,04699 gr. Jod vorhanden. Aus weiteren 25 c.c. werden 0,04826 gr. Jod frei.

In den 100 c.c. sind, im Mittel berechnet, 0,37592 gr. Jod.

Es fehlen 23,82 %.

Aus dem wässerigen Auszuge wurde 1 % Jod frei. Das Tier hat in 8 Tagen 22,82 % Jod resorbiert.



Versuch 13.

Einem Kaninchen, grosses Tier, werden 2 gr. 25 % Jodipin in den Hinterschenkel eingespritzt. Tötung und Untersuchung nach 8 Tagen. In den letzten Tagen litt das Tier an heftigem Durchfall. Die Muskulatur erscheint blass und trocken. Untersuchungsmethode wie vorher. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

25 c.c. ergeben 0,1016 gr. Jod.

Weitere 25 c.c. enthalten 0,100 gr. Jod.

In den 100 c.c. sind demnach 0,40 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 2 %.

In dem wässerigen Auszuge wird 1 % Jod gefunden.

Das Tier hat trotz heftigen Durchfalles nur 1 % in 8 Tagen resorbiert.

Versuch 14.

Kaninchen, grosses und starkes Tier, erhält 2 gr. 25 % Jodipin in den Hinterschenkel eingespritzt. Die Muskulatur ist fest, straff, mehr rot gefärbt, als bei den anderen Tieren. Während die anderen Kaninchen in einem Käfig untergebracht waren, erhielt dieses Tier mehr Freiheit und Bewegung Tötung und Untersuchung nach 8 Tagen. Jodipin ist fast gar nicht mehr sichtbar, nur zwischen den Muskulgruppen tritt es in geringer Menge zu Tage.

Die Muskulatur und Haut werden, wie üblich, zur Jodbestimmung durch Destillation vorbereitet. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

25 c.c. weisen 0,02159 gr. Jod auf.

In weiteren 25 c.c. sind 0,02032 gr. Jod.

In den 100 c.c. sind demnach 0,08382 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 83,24 %.

In dem wässerigen Auszuge wurden nur Spuren von Jod gefunden, die so gering waren, dass sie unberücksichtigt bleiben konnten.

Versuch 15.

Um zu erfahren, in welchen Verhältnis die Resorption des Jodkaliums zu der des Jodipins stehe, wurden einem mittelstarken Kaninchen, 5,6 c.c. Jodkaliumlösung in den Hinterschenkel injiziert. Diese Menge entsprach 1,25 gr. Jod, welches Quantum in 5 gr. 25 % Jodipin enthalten ist. Der Jodgehalt der Lösung war in der beschriebenen Weise aus einem genau abgemessenen Quantum durch Destillation des Jodes nach Zufügen von Salsäure und Eisenchlorid bestimmt worden.

Die Tötung und Untersuchung wurde nach 48 Stunden vorgenommen. Die Muskeln werden lospräpariert und mit dem vierfachen Quantum Wasser, etwa 300 c.c., übergossen. Es wird zur Hälfte eingekocht und filtriert.

Das Fleisch wird nochmals mit demselben Quantum Wasser übergossen, wiederum bis zur Hälfte eingekocht und filtriert.

Beide Abkochungen werden auf Jod untersucht. Weder in der ersten, noch in der zweiten Abkochung wird Jod gefunden.

Die 150 c.c. der ersten Abkochung werden bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einem Porzellantiegel bis zur grauen Masse verascht.

Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.



In diesen 100 c.c. ist kein Jod zu finden.

Innerhalb 48 Stunden ist die wässerige Jodkaliumlösung mit 1,25 gr. Jod vollständig resorbiert worden.

Versuch 16.

Einem mittelstarken, gut genährten Hunde werden 5 gr. 25 % Jodipin in den Hinterschenkel eingespritzt. Nach 48 Stunden wird der Hund, nachdem er vorher chloroformiert war durch Halsschnitt getötet. Das Tier, das vor der Injektion munter und rauflustig war, war nach der Injektion still und ging nicht mehr aus seinem Käfig heraus. In dem Unterhautzellgewebe und zwischen den Muskelgruppen wird Jodipin in reichlicher Menge angetroffen. Wegen der Menge, der zu untersuchenden Muskulatur und des Fettes wird die Untersuchung in zwei Partieen vorgenommen. Untersuchung wie üblich. In der ersten Partie werden an Jod gefunden 0,24 gr.

Die zweite Partie enthielt 0,97536 gr. Jod.

In dem gesammten untersuchten Gewebe sind demnach 1,215 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 2,8 %.

Der wässerige Auszug der Muskulatur der ersten Partie ergab kein Jod mehr, in dem Auszug der Muskulatur der zweiten Partie wurde 1 % Jod gefunden.

Der Hund hat in 48 Stunden 1,8 % Jod resorbiert.

Versuch 17.

Einem kleinen Hunde werden 5 gr. 10 % Jodipin in den Hinterschenkel injiziert. Tötung und Untersuchung nach 4 Tagen. Der Hund war ein sehr munteres Tierchen, das auch nach der Injektion seine Munterkeit beibehielt. Das Tier hatte sehr viel Bewegung und Freiheit. Der Gang der Untersuchung wie vorgeschrieben. Die Asche wird mit Wasser zu 200 c.c. aufgenomen.

25 c.c. ergeben 0,01905 gr. Jod.

In den 200 c.c. sind mithin 0,15240 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 69,52 %.

Der wässerige Auszug enthielt nur geringe Spuren von Jod. Der Hund hat mithin in 4 Tagen 69,52 % Jod resorbiert.

Eine Zusammenstellung der Resultate über die Resorptionsverhältnisse des injizierten Jodipins ergiebt:

Tierart	Nach welcher Zeit wurde die Untersuchung vorgenommen	Menge des injiziert. Jodes (und Jodipins)	Menge des wiedergefundenen Jodes in Jodipin in gr.	Menge des Jodes als Jodalkali	Joddefizit =resorbiert. Jodmenge in %	Bemerkungen
VII. Kaninchen	16 Std.	1,25 gr. (5 gr.—25 %)	0,88900	6,56 % 0,082 gr.	22,32	
VIII. Kaninchen	48 Std.	1,25 gr. (5 gr.—25 %)	0,922	17,76 % 0,222 gr.	8,48	
IX. Kaninchen	8 Tage	0,5 gr. (2 gr.—25 %)	0,5	0,0 %	0,0	Schwächliches Tier, keine Bewegungen.
X. Kaninchen	16 Std.	0,5 gr. (5 gr.—10 %)	0,37084	1 % 0,00508 gr.	25	Verbreitungsbezirk des Jodipins sehr gross.
XI. Kaninchen	48 Std.	0,5 gr. (5 gr.—10 %)	0,477	Spuren	4,6	Verbreitungsbezirk des des Jodipins sehr gross.
XII. Kaninchen	8 Tage	0,5 gr. (5 gr.—10 %)	0,37592	1 % 0,00508 gr.	23,82	
XIII. Kaninchen	8 Tage	0,5 gr. (2 gr.—25 %)	0,40	1 % 0,00508 gr.	1	Abgemagertes, krankes Tier.
XIV Kaninchen	8 Tage	0,5 gr. (2 gr.—25 %)	0,08382	Spuren	83,24	Kräftiges Tier. Viel Bewegung.
XVI. Hund	48 Std.	1,25 gr. (5 gr.—25 %)	1,215	1 % 0,00508 gr.	1,8	Keine Bewegung.
XVII. Hund	4 Tage	0,5 gr. (5 gr.—10 %)	0,15240	Spuren	69,52	Lebhaftes Tier. Viel Bewegung.
An Stelle von Jodipin wurde *Jodkalium* injiziert.						
XV. Kaninchen	48 Std.	1,25 gr. 5,6 c.c.-Lös.	0,0 gr.	0,0 gr.	100	Vollständige Resorption.

Zunächst mag darauf hingewiesen werden, dass auch bei diesen Versuchen drei Mal alles eingespritzte Jod als Jodipin an Ort und Stelle wiedergefunden wurde. (Versuch N° IX-XIII-XVI.) Demnach arbeitet diese Methode auch für die Verhältnisse im Tierkörper zuverlässig.

Findet Resorption statt, so zeigt die Tabelle, dass sie ausserordentlich langsam vor sich geht. Während die wässerige Jodkaliumlösung von gleichem Jodgehalt nach 48 Stunden verschwunden war, stellte sich bei Jodipin das Resultat so, dass noch nach 8 Tagen nach der Injektion eine mehr oder minder grosse Menge von Jodipin an Ort und Stelle nachzuweisen war, in einem Falle sogar alles Jodipin. (Versuch IX.)

Nach 16—48 Stunden waren höchstens 25 % resorbiert.

Weiterhin fällt eine ausserordentliche Unregelmässigkeit in der

Resorption auf. Das eine Mal wurde 83,24 °/o resorbiert, das andere Mal in derselben Zeit nur 1 °/o. Der Grund dieser Unregelmässigkeit ist offenbar die Verschiedenheit der Muskelaktion bei den verschiedenen Tieren. Bei lebhaften Tieren (Versuch X-XIV-XVII) wird das Jodipin vom Orte der Einspritzung weggedrückt und dadurch ein grosser Verbreitungsbezirk herbeigeführt. (Siehe Untersuchungsprotokoll.)

Ferner ergiebt sich, dass in den meisten Fällen Jodalkali an Ort und Stelle vorhanden war; (wie schon KLINGMÜLLER angegeben hat.) Demnach zersetzt sich das Jodipin in Berührung mit den Körpergeweben, und ein Teil geht als Jodalkali in den Körper über. Der Körper wird unter diesen Umständen unter einen schwachen, aber konstanten Jodstrom gesetzt; allerdings kann dieser Effekt fehlen, wenn das Jodipin an Ort und Stelle unzersetzt liegen bleibt.

Im Ganzen ergiebt sich, dass das Jodipin dadurch, dass es bei Einspritzungen an Ort und Stelle so stark und lange haftet, ein Mittel ist, um bestimmte Bezirke des Körpers unter dauernde Jodwirkung zu setzen.

Trotz des langen Verweilens von Jodipin am Orte der Injektion waren keinerlei Veränderungen oder Zerstörungen der Gewebe nachzuweisen.

Giftige Wirkung äusserte das Jodipin in keinem Fall. Die Tiere zeigten keine Störung im Allgemeinbefinden, der Appetit blieb immer gut.

Als Resultat ergiebt sich :

Das Jodipin haftet stark am Ort der Einspritzung und durchdringt dabei die umgebenden Gewebe. Es verfällt dort einer langsamen Zersetzung und Resorption; und es erscheint darnach wohl geeignet, bei Einspritzungen an Ort u. Stelle langdauernde Lokalwirkung hervorzurufen.

Zum Schlusse gestatte ich mir Hern Prof. GEPPERT für die Stellung des Themas und für die Unterstützung bei der Bearbeitung desselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Eine Zusammenstellung der Re...
nisse des injizierten Jodipins er...

Tierart	Nach welcher Zeit wurde die Untersuchung ...genommen
VII. Kaninchen	
VIII. Kanin...	
IX. K...	
X...	

...ischen Chemie, I. Teil.
...gischen Grundlagen der Jodipintherapie.
...odipin.
...über das Jodipin.
...und seine therapeutischen Verwendbarkeit.
...Beitrag zur Frage der Wirkung der Jodalkalien und des ... bei Syphilis.
7. Dr. GROUVEN: Das Jodipin in der Syphilistherapie.
8. H. SESSOUS: Ueber die therapeutische Verwendung des Jodipins. Inaug.-Dissert.
9. Dr. R. FISCHEL: Klinische Betrachtungen über den Heilwert des Jodipins.

INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE. UNIVERSITÉ DE BRUXELLES.

Contribution à l'étude de la digestion des albumoses dans l'estomac et dans l'intestin grêle

PAR

EDGAR ZUNZ.

I. Introduction.

NOLF et HONORÉ(1) ont récemment constaté que si l'on isole sur le chien vivant l'intestin grêle in situ entre 2 ligatures et qu'on y introduit une solution à 10 % de peptone de WITTE, on ne trouve plus au bout d'une heure dans cet intestin que le 1/3 ou le 1/4 du volume de liquide introduit, tandis que 42,66 à 62,17 % (50,71 % en moyenne) de l'azote administré ont été absorbés. Si l'on fait la même expérience en introduisant dans l'intestin grêle lié à ses deux extrémités un liquide d'autodigestion pancréatique ne donnant plus la réaction du biuret, on observe une notable augmentation du volume de liquide contenu dans l'intestin, tandis que 30,63 à 39,20 % (34,05 % en moyenne) de l'azote administré ont été seulement absorbés. De ces intéressantes expériences, les auteurs concluent qu'à égalité de teneur azotée, les solutions de propeptone sont absorbées plus rapidement dans une anse intestinale isolée que les liquides d'autodigestion pancréatique. Ils y voient, en outre, la preuve de l'absorption directe de la propeptone par la paroi de l'intestin.

Il y a 3 ans(2), j'ai fait quelques recherches dans le but de comparer

(1) P. NOLF et CH. HONORÉ : *Influence des conditions de l'absorption intestinale de l'azote alimentaire sur l'élimination azotée urinaire.* Arch. intern. de Physiol., 1905, II, 85-115.

(2) E. ZUNZ : *Ueber die Verdauung und Resorption der Eiweisskörper im Magen und im Anfangsteil des Dünndarmes.* Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902, III, 339-364.

Literatur.

1. E. SCHMIDT : Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, I. Teil.
2. Dr. H. WINTERNITZ : *Ueber die physiologischen Grundlagen der Jodipintherapie.*
3. Dr. V. KLINGMÜLLER : *Ueber Jodipin.*
4. Dr. E. FEIBES : *Betrachtungen über das Jodipin.*
5. Dr. KINDLER : *Jodipin und seine therapeutischen Verwendbarkeit.*
6. Dr. I. SELLEI : *Beiträge zur Frage der Wirkung der Jodalkalien und des Jodipins bei Syphilis.*
7. Dr. GROUVEN : *Das Jodipin in der Syphilistherapie.*
8. H. SESSOUS : *Ueber die therapeutische Verwendung des Jodipins.* Inaug.-Dissert.
9. Dr. R. FISCHEL : *Klinische Betrachtungen über den Heilwert des Jodipins.*

Institut de thérapeutique. Université de Bruxelles.

Contribution à l'étude de la digestion des albumoses dans l'estomac et dans l'intestin grêle

PAR

EDGAR ZUNZ.

I. Introduction.

Nolf et Honoré (1) ont récemment constaté que si l'on isole sur le chien vivant l'intestin grêle in situ entre 2 ligatures et qu'on y introduit une solution à 10 % de peptone de Witte, on ne trouve plus au bout d'une heure dans cet intestin que le 1/3 ou le 1/4 du volume de liquide introduit, tandis que 42,66 à 62,17 % (50,71 % en moyenne) de l'azote administré ont été absorbés. Si l'on fait la même expérience en introduisant dans l'intestin grêle lié à ses deux extrémités un liquide d'autodigestion pancréatique ne donnant plus la réaction du biuret, on observe une notable augmentation du volume de liquide contenu dans l'intestin, tandis que 30,63 à 39,20 % (34,05 % en moyenne) de l'azote administré ont été seulement absorbés. De ces intéressantes expériences, les auteurs concluent qu'à égalité de teneur azotée, les solutions de propeptone sont absorbées plus rapidement dans une anse intestinale isolée que les liquides d'autodigestion pancréatique. Ils y voient, en outre, la preuve de l'absorption directe de la propeptone par la paroi de l'intestin.

Il y a 3 ans (2), j'ai fait quelques recherches dans le but de comparer

(1) P. Nolf et Ch. Honoré : *Influence des conditions de l'absorption intestinale de l'azote alimentaire sur l'élimination azotée urinaire.* Arch. intern. de Physiol., 1905, II, 85-115.

(2) E. Zunz : *Ueber die Verdauung und Resorption der Eiweisskörper im Magen und im Anfangsteil des Dünndarmes.* Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902, III, 339-364.

chez le même chien, dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ, la résorption d'un mélange de produits de la digestion pepsique in vitro de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. J'ai observé dans ces conditions dans l'intestin grêle une notable diminution du volume de liquide ainsi qu'une forte résorption d'azote. Ces résultats se rapprochent beaucoup de ceux obtenus par NOLF et HONORÉ avec la peptone de WITTE, qui est un mélange des produits de la digestion pepsique de la fibrine.

Je n'ai malheureusement pas déterminé dans ces expériences la teneur en albumoses des solutions des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. NOLF et HONORÉ n'indiquent pas non plus la teneur en albumoses de la peptone de WITTE qu'ils ont utilisée. En outre, ces auteurs ne se sont pas occupés de la résorption de la peptone de WITTE dans l'estomac.

Aussi m'a t'il paru utile de reprendre cette question. Dans une première série d'expériences, j'ai déterminé le volume de liquide, la teneur en azote et la teneur en albumoses du contenu stomacal et du contenu intestinal une heure après l'introduction d'une solution aqueuse de peptone de WITTE à teneurs azotée et propeptonique connues dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ du même chien. Dans une deuxième série d'expériences, je me suis servi de l'albumose B^{III} de PICK isolée et purifiée d'après les indications de cet auteur (1).

II. Technique.

La technique a été la même que dans les recherches faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. Toutefois, afin de débarrasser entièrement l'intestin grêle de son contenu, j'ai introduit, de même que NOLF et HONORÉ, la veille de l'expérience dans l'estomac par une sonde œsophagienne 5 gr. de sel de Carlsbad dissous dans 200 gr. d'eau.

Le chien étant depuis 24 heures à jeun, on procède à une narcose légère au moyen d'un mélange à parties égales d'alcool, d'éther et de chloroforme.

On lie le cardia et l'intestin grêle près du cœcum, on pratique une boutonnière au duodénum, puis on introduit successivement dans l'estomac et dans l'intestin grêle, 180 à 300 centimètres cubes de la solution employée, dont on a déterminé au préalable la teneur en azote par le procédé de

(1) E. P. PICK : *Zur Kenntnis der peptischen Spaltungsprodukte des Fibrins.* II Teil : *Die sogenannten Deuteroalbumosen.* Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902, II, 481-513.

KJELDAHL. Pour introduire cette solution, on se sert d'une sonde en caoutchouc munie d'un entonnoir à son extrémité externe et traversant près de son extrémité interne un bouchon en caoutchouc qu'on peut fixer aisément soit contre le pylore, la sonde pénétrant dans ce cas dans l'estomac, soit dans le duodénum un peu en dessous de la boutonnière pratiquée dans la paroi duodénale, la sonde étant alors introduite dans l'intestin grêle. On lie ensuite le pylore et l'extrémité duodénale de l'intestin en même temps qu'on retire la sonde, de manière à isoler ainsi séparément l'estomac et l'intestin grêle in situ. On referme la paroi abdominale et on cesse la narcose. Ces diverses manipulations s'effectuent rapidement sans perte aucune du liquide introduit dans les cavités stomacale et intestinale.

On recueille le contenu stomacal et le contenu intestinal au bout de 1, 1 1/2 ou 2 heures et on les mesure exactement. On lave l'estomac et l'intestin avec de l'eau distillée. On ajoute les eaux de lavage au contenu stomacal et au contenu intestinal. On acidifie légèrement ce dernier. On chauffe, puis on filtre ces liquides afin de les débarrasser de la très faible quantité de substances albuminoïdes coagulables provenant des sécrétions gastrique ou intestinale qu'ils renferment. Dans les filtrats, on détermine par la méthode de KJELDAHL la teneur en azote dissous. L'azote résorbé par la muqueuse stomacale ou par la muqueuse intestinale s'obtient en soustrayant la quantité d'azote retrouvée dans le contenu stomacal ou intestinal de celle qu'on y avait introduite.

III. Résultats.

Pour faciliter la comparaison entre les résultats obtenus dans les expériences faites avec la peptone de WITTE (chiens A et B) ou l'albumose B^{III} de PICK (chiens C, D et E) et dans celles faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée (chien LL) ou de l'ovalbumine cristallisée (chiens MM et NN), j'ai réuni dans le tableau I les données relatives au volume de liquide et à la teneur en azote du contenu stomacal et du contenu intestinal dans ces diverses séries d'expériences. L'azote absorbé a été calculé en °/₀ de l'azote introduit. La différence entre le volume de liquide introduit et celui retrouvé a été déterminée en °/₀ du volume de liquide introduit.

Quant aux variations de la teneur en azote propeptonique du contenu stomacal et du contenu intestinal après administration de peptone de WITTE ou d'albumose B^{III}, elles sont relatées dans les tableaux II et III.



TABLEAU I.

SUBSTANCE INTRODUITE dans l'estomac et dans l'intestin grêle	POIDS du chien en gr.	CHIEN en expérience	Temps au bout duquel on interrompt la digestion en heures	ORGANE EXAMINÉ	LIQUIDE INTRODUIT — Volume en c.c.	LIQUIDE INTRODUIT — Quantité d'azote contenue dans 10 c.c. en gr.	LIQUIDE INTRODUIT — Quantité d'azote totale en gr.	LIQUIDE RETROUVÉ — Volume en c.c.	LIQUIDE RETROUVÉ — Quantité d'azote contenue dans 10 c.c. en gr.	LIQUIDE RETROUVÉ — Quantité d'azote totale en gr.	QUANTITÉ D'AZOTE ABSORBÉE — Totale en gr.	QUANTITÉ D'AZOTE ABSORBÉE — Totale en o/o de l'azote introduit	QUANTITÉ D'AZOTE ABSORBÉE — par kgr.-heure	DIFFÉRENCE entre le volume de liquide introduit et celui retrouvé — en c.c.	DIFFÉRENCE — en o/o du volume de liquide introduit
Séroalbumine cristallisée ayant subi pendant 12 jours la digestion pepsique	12100	LL	1	estomac	300	0,03475	1,04250	370	0,02744	1,01528	0,02722	2,61	0,00225	+ 70	+ 23,33
				intestin	300	0,03475	1,04250	140	0,01778	0,24892	0,79358	76,12	0,06559	— 160	— 53,33
Ovalbumine cristallisée ayant subi pendant 9 jours la digestion pepsique	11300	MM	1 1/2	estomac	200	0,02152	0,43040	275	0,00800	0,22000	0,21040	48,88	0,01862	+ 75	+ 37,50
				intestin	200	0,02152	0,43040	40	0,00642	0,02568	0,40472	94,03	0,03581	— 160	— 80,00
	11200	NN	2	estomac	200	0,02152	0,43040	220	0,00975	0,21450	0,21590	50,16	0,00964	+ 20	+ 10,00
				intestin	200	0,02152	0,43040	25	0,00646	0,01614	0,41426	96,25	0,01849	— 175	— 87,50
Peptone de WITTE	5550	A	1	estomac	200	0,14110	2,82200	210	0,11808	2,36160	0,46040	16,31	0,08295	+ 10	+ 5,00
				intestin	200	0,14110	2,82200	65	0,20393	1,32554	1,49646	53,03	0,26962	— 135	— 67,50
	6300	B	1	estomac	200	0,14110	2,82200	235	0,11421	2,68393	0,13807	4,89	0,02192	+ 35	+ 17,50
				intestin	200	0,14110	2,82200	50	0,31169	1,55845	1,26355	44,77	0,20056	— 150	— 75,00
Albumose BIII	4400	C	1	estomac	180	0,14437	2,59866	230	0,09612	2,21076	0,38790	14,93	0,08816	+ 50	+ 27,77
				intestin	180	0,14437	2,59866	150	0,07134	1,07010	1,52856	58,82	0,34740	— 30	— 16,66
	4400	D	1	estomac	200	0,14437	2,88740	260	0,08845	2,39970	0,48770	16,89	0,10377	+ 60	+ 30,00
				intestin	200	0,14437	2,88740	280	0,06732	1,88496	1,00244	34,72	0,21328	+ 80	+ 40,00
	5750	E	1	estomac	200	0,15514	3,10280	250	0,10502	2,62550	0,47730	15,38	0,08301	+ 50	+ 25,00
				intestin	200	0,15514	3,10280	310	0,05644	1,74964	1,35316	43,61	0,23533	+ 110	+ 55,00

De l'examen du tableau I, il ressort tout d'abord que les résultats que j'ai obtenus avec la peptone de WITTE introduite dans l'intestin grêle isolé in situ, viennent entièrement confirmer ceux de NOLF et HONORÉ.

Si nous comparons les expériences faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée avec celles faites avec la peptone de WITTE, nous voyons que la résorption azotée dans l'intestin grêle a été plus forte dans les premières que dans les dernières, bien que la teneur en albumoses des solutions administrées aux chiens LL, MM et NN fût certes moindre que celle de la peptone de WITTE, qui correspond à 58,64 °/₀ de l'azote total dans les expériences faites avec les chiens A et B.

En se basant sur ce qu'on constate au cours de la digestion pepsique in vitro de ces substances albuminoïdes cristallisées (1) ainsi que sur les analyses de la peptone de WITTE (2), on peut évaluer approximativement la teneur en albumoses de la solution des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée d'une durée de 12 jours à 10 ou 20 °/₀ de l'azote total, celle de la solution des produits de la digestion pepsique de l'ovalbumine cristallisée d'une durée de 9 jours à 20 à 30 °/₀ de l'azote total et celle de la peptone de WITTE à 50 ou 70 °/₀ de l'azote total.

Il ne semble donc pas qu'on puisse attribuer les différences observées entre la résorption intestinale des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée chez les chiens LL, MM et NN et celle de la peptone de WITTE tant chez les chiens A et B que chez ceux employés par NOLF et HONORÉ à la teneur en albumoses des solutions introduites dans l'intestin grêle isolé in situ. Ces expériences ne sont, d'ailleurs, pas strictement comparables, car la teneur en azote des liquides administrés aux chiens LL, MM et NN était 4 et 7 fois moindre environ que celle des solutions de peptone de WITTE. La durée du séjour dans l'organisme du liquide examiné a été, en outre, de 1 1/2 et de 2 heures respectivement chez MM et NN, alors qu'elle n'était que d'une heure dans toutes les autres expériences. Ces facteurs expliquent sans doute la forte résorption d'azote tant dans l'intestin grêle que dans l'estomac chez MM et NN et dans l'intestin grêle chez LL.

L'absorption moyenne de l'azote dans l'intestin grêle a été notablement

---

(1) E. ZUNZ, *Weitere Untersuchungen über den Verlauf der peptischen Eiweissspaltung.* Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902, II, 435-480.

(2) E. ZUNZ, *Ueber den quantitativen Verlauf der peptischen Eiweissspaltung.* Zeitschr. f. physiol. Chem., 1899, XXVIII, 132-173.



plus faible chez le chien NN sacrifié au bout de 2 heures que chez MM dont le contenu intestinal a été recueilli au bout d'une heure et demie. Ceci paraît venir à l'appui de l'opinion de NOLF et HONORÉ qui croient que l'absorption azotée va en diminuant dans l'intestin grêle du début à la fin d'une même digestion.

La résorption de l'eau dans l'intestin grêle, tout en étant fort considérable chez les chiens MM et NN chez qui elle semble être quelque peu en rapport avec la durée du processus digestif, a cependant toujours été moindre après administration des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée que la résorption de l'azote dans la même expérience. Par contre, lorsqu'on introduit de la peptone de WITTE dans l'intestin grêle, la résorption d'eau a toujours été plus forte (67,50 à 75,00 % du volume de liquide introduit dans mes expériences, 68,25 à 72,50 % dans celles de NOLF et HONORÉ, soit en moyenne 71,15 %) que celle de l'azote (44,77 à 53,03 % de l'azote administré dans mes expériences, 42,66 à 62,17 % dans celles de NOLF et HONORÉ, soit en moyenne 50,01 %). Il n'existe pas de parallélisme entre la résorption de l'azote et celle de l'eau après introduction de peptone de WITTE dans l'intestin grêle.

La teneur en azote de la solution retrouvée dans l'intestin est plus considérable que celle du liquide administré dans les expériences faites avec la peptone de WITTE, moins forte au contraire dans celles faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. Elle est à peu près la même chez les chiens MM et NN, malgré la plus longue durée du processus digestif chez ce dernier. Ceci tend à faire admettre que la teneur en azote de la solution des produits de la digestion pepsique de l'ovalbumine cristallisée introduite dans l'intestin grêle isolé in situ a diminué notablement au début de la digestion, mais n'a plus guère varié ensuite.

Dans l'estomac, on constate une très faible résorption azotée chez le chien LL qui a reçu les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée, tandis que la moitié de l'azote introduit a été résorbé après l'administration des produits de la digestion pepsique de l'ovalbumine cristallisée. L'absorption moyenne de l'azote dans l'estomac a été beaucoup plus faible chez NN que chez MM, ainsi que nous l'avons aussi observé dans l'intestin grêle. L'absorption de l'azote paraît donc diminuer dans l'estomac au cours d'une même digestion. Des deux chiens auxquels on a donné de la peptone de WITTE, A a résorbé 1/6 environ de l'azote introduit dans l'estomac et B 1/20 seulement. On ne peut établir de relations

entre la plus ou moins grande résorption de l'azote dans l'estomac et la teneur en albumoses ou en azote du liquide introduit ou la durée du processus digestif.

Le volume de liquide retrouvé dans l'estomac a toujours été plus considérable que celui introduit. Si l'on tient compte de la durée du processus digestif, cette augmentation paraît moindre à la suite de l'administration de peptone de WITTE qu'à la suite de l'introduction des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée.

La teneur en azote du contenu stomacal a été moins considérable que celle du liquide administré tant dans les expériences faites avec la peptone de WITTE que dans celles faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. Elle est un peu plus forte chez NN que chez MM, et ne paraît donc pas diminuer dans l'estomac isolé in situ du début à la fin d'une même digestion, mais bien plutôt rester constante à partir d'un moment donné du processus digestif.

Le coefficient d'absorption azotée, c'est-à-dire la quantité d'azote absorbée par kilogramme-heure, est, tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle, plus élevé dans les expériences faites avec la peptone de WITTE que dans celles faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. Chez le même chien, ce coefficient est toujours plus fort dans l'intestin que dans l'estomac.

Avant de passer à l'examen des résultats obtenus dans les expériences faites avec l'albumose B^{III} rapportés dans le tableau I, il convient de s'occuper des variations de la teneur en azote propeptonique du contenu stomacal et du contenu intestinal après administration de peptone de WITTE indiquées dans le tableau II ci-dessous.

TABLEAU II.

Chien en expérience	Organe examiné	Quantité d'azote sous forme d'albumoses					Différence entre la quantité totale d'azote absorbée et la quantité d'azote propeptonique disparue en gr.
		introduite en grammes	introduite en °/₀ de l'azote total introduit	retrouvée en gr.	retrouvée en °/₀ de l'azote total retrouvé	disparue (absorbée ou transformée) en gr.	
A	estomac	1.65482	58.64	1.24834	52.86	0.40648	— 0.05392
	intestin	1.65482	58.64	0.43358	32.71	1.22124	— 0.27522
B	estomac	1.65482	58.64	1.17395	43.74	0.48087	+ 0.34280
	intestin	1.65482	58.64	0.21896	14.05	1.43586	+ 0.17231

Le tableau II montre qu'une heure après l'administration de la peptone de WITTE, la quantité d'azote sous forme d'albumoses et la teneur en azote propeptonique ont subi une notable diminution dans l'estomac et dans l'intestin grêle. Cette diminution est plus considérable chez le chien B que chez A tant dans le contenu stomacal que dans le contenu intestinal, bien que la quantité totale d'azote absorbée par la muqueuse stomacale de B soit plus faible que celle résorbée par la paroi gastrique de A.

Si l'on compare les quantités d'azote propeptonique introduites et retrouvées dans l'estomac et dans l'intestin de A et de B relatées au tableau II aux quantités totales d'azote absorbées données dans le tableau I, on voit, ainsi que l'indique la dernière colonne du tableau II, que, tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle de B, plus d'azote propeptonique a disparu que la quantité totale d'azote résorbée, tandis que, chez A, la quantité totale d'azote absorbée est plus considérable dans l'intestin grêle et un peu plus élevée dans l'estomac que la quantité d'azote propeptonique qui a disparu.

Ces résultats quelque peu divergents se comprennent fort bien si l'on tient compte de ce qu'il s'est certes produit, sous l'influence des sucs digestifs, une transformation partielle des albumoses en produits protéolytiques plus avancés. Cette transformation paraît avoir été plus considérable dans l'intestin grêle que dans l'estomac, malgré l'absence de suc pancréatique dans l'anse intestinale isolée in situ. Il est, d'ailleurs, établi(1) que l'érepsine et les autres ferments protéolytiques de l'intestin grêle peuvent remplacer plus ou moins complètement dans la première portion de l'intestin grêle l'action de la trypsine quand celle-ci ne peut s'y exercer, comme, par exemple, après la ligature des canaux excréteurs du pancréas chez le chien.

J'ai été amené dans des recherches antérieures(2) à admettre que les albumoses considérées dans leur ensemble sont résorbées moins rapidement par l'estomac que les autres produits de la protéolyse ou tout au moins

(1) E. ZUNZ et L. MAYER : *Recherches sur la digestion de la viande chez le chien après ligature des canaux pancréatiques.* Mém. couronn. et autres mém. publ. par l'Acad. royale de médec. de Belgique, t. XVIII, fasc. 7, 1904. — Au cours de recherches qui seront prochainement publiées, nous avons constaté la persistance de l'érepsine, de l'entérokinase et de la sécrétine dans l'intestin grêle de chiens dont les canaux pancréatiques avaient été liés 12 à 444 jours avant leur sacrifice. — L. WEEKERS : *Contribution à l'étude de l'érepsine.* Arch. intern. de Physiol., 1904, II, 49-53, a également pu déceler l'érepsine dans l'intestin grêle apres la ligature des conduits pancréatiques chez le chien.

(2) Loc. cit. HOFMEISTER's Beitr., III, 339.



qu'une partie de ceux-ci. Les constatations faites chez les chiens A et B ne me paraissent aucunement venir à l'encontre de cette manière de voir. Remarquons, en effet, que la quantité d'azote propeptonique qui a disparu, est à peu près la même chez les deux animaux, alors que la quantité d'azote résorbée dans l'estomac est notablement moindre chez B que chez A. En outre, les 3/4 au moins de l'azote propeptonique non retrouvé dans l'estomac de B n'ont pas été résorbés, mais transformés en produits protéolytiques plus avancés. Tel est sans doute aussi le cas chez A. Si l'on se base sur les transformations subies par la protalbumose et par l'hétéroalbumose dans l'estomac (1), on en arrive de même à considérer comme très probable que la résorption directe des albumoses dans l'estomac isolé in situ n'est guère considérable et que la plus grande partie de l'azote propeptonique non retrouvé a été transformé en produits d'une protéolyse plus avancée.

Quoi qu'il en soit, la peptone de Witte renfermant le 1/4 à la 1/2 de l'azote total sous forme d'autres substances que les albumoses et celles-ci se transformant dans l'intestin grêle en produits protéolytiques plus avancés, des expériences faites avec de la peptone de Witte ne me paraissent pas permettre de reconnaître si les albumoses sont résorbées dans l'estomac et dans l'intestin grêle plus rapidement que les produits d'une protéolyse plus avancée ou si tel n'est pas le cas. On ne peut pas, en effet, déterminer combien d'azote propeptonique a disparu par résorption directe et combien a été transformé en produits protéolytiques plus avancés.

J'ai pensé qu'il y aurait moyen de se rapprocher de la solution de la question de la rapidité d'absorption des albumoses dans l'organisme en donnant à des chiens des albumoses isolées et en comparant les résultats ainsi constatés à ceux obtenus dans les expériences faites avec la peptone de Witte et avec une solution des produits de l'autodigestion du pancréas.

Ne disposant malheureusement pas d'une quantité suffisante d'une albumose primaire pure (protalbumose, hétéroalbumose, synalbumose), je me suis servi à cet effet de l'albumose B^{III} de Pick. Cet auteur a établi que la composition de ce produit varie selon la peptone de Witte dont on l'a isolé. Ceci tient, en partie tout au moins, à la présence dans certains cas de peptomélanine entraînée avec l'albumose B^{III} lors de sa précipitation

(1) E. Zunz : *Recherches sur la digestion pepsique et gastrique des albumoses primaires.* Ann. de la Soc. roy. des Sc. méd. et nat. de Bruxelles, t. XIII, fasc. 3, 1904.



par le sulfate d'ammoniaque. Il se peut aussi qu'on soit en présence d'un mélange de plusieurs albumoses secondaires à propriétés réactionnelles identiques, mais à composition chimique quelque peu différente. La substance que j'ai employée dans les trois expériences relatées dans le tableau I, donnait, ainsi que PICK l'indique, les réactions du biuret, de Millon et xanthoprotéique, tandis que la réaction de Molisch était négative et qu'on ne pouvait déceler de soufre labile. Cette albumose B^{III} contenait 14,67 % d'azote, alors que la teneur en azote des produits analysés par PICK a été respectivement de 14,25 et de 15,36 %.

Dans les trois expériences faites avec l'albumose B^{III}, le volume du contenu stomacal a augmenté du 1/4 au moins (25 à 30 % du volume de liquide introduit, soit en moyenne 27,59 %) et le 1/6 environ de l'azote introduit dans l'estomac a été résorbé (14,93 à 16,89 %, soit en moyenne 15,73 %).

Dans l'intestin grêle, le volume de liquide a diminué du 1/6 chez le chien C et a subi par contre une augmentation notable chez D et E. 34,72 à 58,82 (45,38 en moyenne) % de l'azote introduit ont été résorbés.

Il n'y a pas de rapport bien net entre les quantités d'azote résorbées dans l'estomac et dans l'intestin ni entre la résorption azotée dans l'intestin et le volume de liquide retrouvé dans l'anse intestinale isolée in situ.

Le coefficient d'absorption azotée est plus élevé dans l'intestin que dans l'estomac.

La teneur en azote du contenu stomacal et surtout celle du contenu intestinal sont notablement moindres que celle du liquide administré. Dans l'estomac, elle correspond aux 2/5 ou même aux 3/4 environ de la teneur en azote de la solution d'albumose B^{III} dont on est parti, tandis qu'elle n'atteint jamais dans l'intestin grêle la moitié de la teneur en azote du liquide initial. La teneur en azote du contenu intestinal est d'autant moins élevée que le volume de liquide retrouvé est plus considérable.

On trouvera dans le tableau III les moyennes relatives 1° aux volumes de liquide retrouvés dans l'estomac et dans l'intestin grêle une heure après l'introduction d'albumose B^{III}, de peptone de WITTE ou des produits d'autodigestion pancréatique dans ces organes isolés in situ ; 2° aux quantités totales d'azote absorbées et aux coefficients d'absorption azotée dans l'estomac et dans l'intestin grêle; 3° à la teneur en azote du contenu intestinal. Ces moyennes ont été calculées en se basant sur les résultats indiqués dans le tableau I et sur ceux publiés par NOLF et HONORÉ.

TABLEAU III.

SUBSTANCE EMPLOYÉE	ESTOMAC				INTESTIN GRÊLE			
	Volume de liquide retrouvé, en °/o du volume de liquide introduit	Proportion d'azote absorbée, en °/o de l'azote introduit	Coefficient d'absorption azotée (quantité d'azote absorbée par kgr.-heure), en gr.	Teneur en azote du liquide retrouvé (quantité d'azote contenue dans 10 c.c.), en °/o de la teneur en azote de la solution introduite	Volume de liquide retrouvé, en °/o du volume de liquide introduit	Proportion d'azote absorbée, en °/o de l'azote introduit	Coefficient d'absorption azotée (quantité d'azote absorbée par kgr.-heure), en gr.	Teneur en azote du liquide retrouvé (quantité d'azote contenue dans 10 c.c.), en °/o de la teneur en azote de la solution introduite
Albumose B^{III} . . .	127.59	15.73	0.09165	65.18	126.11	45.38	0.26534	44.16
Peptone de WITTE . .	111.25	10.60	0.05243	82.31	28.85	50.01	0.20616	175.07
Produits d'autodigestion pancréatique . . .	—	—	—	—	155.01	34.05	0.13480	40.44

Il résulte du tableau III que, tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle, le coefficient moyen d'absorption azotée est plus élevée après l'introduction d'albumose B^{III} qu'après celle de peptone de WITTE. Observons toutefois que la quantité d'azote absorbée par kilogramme-heure dans l'estomac du chien A qui a reçu de la peptone de WITTE, n'est guère inférieure à celle absorbée dans l'estomac du chien E, auquel on a administré l'albumose B^{III}. En outre, le coefficient d'absorption azotée intestinale est plus grand chez B que chez D et chez E. De même, un des chiens auxquels NOLF et HONORÉ ont donné de la peptone de WITTE, présente un coefficient d'absorption azotée intestinale supérieur à celui de D.

Ainsi que NOLF et HONORÉ l'ont établi, le coefficient moyen d'absorption azotée de la peptone de WITTE dans l'intestin grêle dépasse celui trouvé par ces auteurs pour les produits d'autodigestion pancréatique.

La proportion moyenne d'azote absorbée dans l'estomac est un peu plus considérable après l'administration d'albumose B^{III} qu'après l'administration de peptone de WITTE. Mais cette légère différence n'a guère d'importance si l'on tient compte d'une part que la résorption d'azote a été plus de 3 fois plus forte dans l'estomac du chien A que dans celui de B, bien que ces deux animaux aient reçu la même solution de peptone de WITTE, et d'autre part que la proportion d'azote absorbée dans l'estomac après l'administration d'albumose B^{III} a été dans les 3 cas fort analogue à celle résorbée dans l'estomac du chien A. Celle-ci est même légèrement supérieure aux chiffres obtenus chez C et E et à la proportion moyenne d'azote résorbée dans l'estomac après l'introduction d'albumose B^{III}.

La proportion moyenne d'azote absorbée dans l'intestin grêle est plus forte après l'administration de peptone de WITTE qu'après l'administration d'albumose B^{III} et surtout qu'après l'introduction des produits d'auto-



digestion pancréatique. Mais, si l'on examine séparément les résultats observés dans les 3 expériences faites avec l'albumose B^{III}, on voit que la proportion d'azote absorbée dans l'intestin se rapproche beaucoup dans 2 cas (chiens C et E) des chiffres obtenus dans les expériences faites avec la peptone de WITTE, tandis que dans le troisième cas (chien D) par contre elle est tout à fait analogue à ce que NOLF et HONORÉ ont constaté une heure après l'introduction des produits d'autodigestion pancréatique dans l'anse intestinale isolée in situ. En tout cas, la proportion d'azote résorbée dans l'intestin grêle après l'administration d'albumose B^{III} n'est pas supérieure à celle absorbée après l'administration de peptone de WITTE, bien que le coefficient moyen d'absorption azotée soit plus élevé dans le premier cas que dans le deuxième.

La teneur moyenne en azote du contenu stomacal est moindre après l'administration d'albumose B^{III} qu'après l'introduction de peptone de WITTE.

La teneur moyenne en azote du contenu intestinal est un peu plus forte après l'administration d'albumose B^{III} qu'après l'introduction des produits d'autodigestion pancréatique, mais beaucoup plus faible qu'après l'administration de peptone de WITTE. Toutefois la teneur en azote du contenu intestinal du chien E est plus faible que celle constatée chez les trois chiens auxquels NOLF et HONORÉ ont administré les produits d'autodigestion pancréatique. L'augmentation considérable de la teneur en azote du contenu intestinal après administration de peptone de WITTE et la notable diminution après introduction d'albumose B^{III} ou des produits d'autodigestion pancréatique paraît dépendre en partie des variations du volume de liquide retrouvé dans l'intestin.

Le volume de liquide retrouvé dans l'estomac une heure après l'administration de peptone de WITTE ou d'albumose B^{III} est plus élevé que celui administré. Cette augmentation est plus forte lorsque l'animal a reçu l'albumose B^{III} que lorsqu'on lui a donné de la peptone de WITTE.

Le volume de liquide retrouvé dans l'intestin une heure après l'introduction de peptone de WITTE est beaucoup moindre que celui administré. Il subit, au contraire, une augmentation considérable lorsque l'animal a reçu la solution des produits d'autodigestion pancréatique. Dans les expériences avec l'albumose B^{III}, il a augmenté en moyenne. Si l'on examine les résultats séparément, on voit que dans un cas (chien C) le volume de liquide a diminué, mais en beaucoup moins forte proportion que dans les expériences avec la peptone de WITTE. Dans les deux autres cas, il a subi une notable augmentation, qui atteint même chez le chien E

un aussi fort degré que celle constatée par Nolf et Honoré dans leurs expériences avec la solution des produits d'autodigestion pancréatique.

Les moyennes données dans le tableau III pour le coefficient d'absorption azotée après administration d'albumose B^{III}, de peptone de Witte ou des produits d'autodigestion pancréatique dans l'estomac et dans l'intestin grêle paraissent certes plaider en faveur de l'opinion d'après laquelle la propeptone serait absorbée, tant dans le contenu stomacal que dans le contenu intestinal, plus vite que les produits d'une protéolyse plus avancée. Toutefois, je crois qu'on doit attacher plus d'importance au rapport entre l'azote absorbé et l'azote administré, c'est à dire à la proportion d'azote absorbée, qu'au coefficient d'absorption azotée, c'est à dire à la quantité d'azote absorbée par kilogramme-heure. Si l'on se base sur la proportion d'azote absorbée et si l'on tient compte des considérations que j'ai présentées plus haut, on n'est en aucune façon, me semble-t-il, autorisé à conclure que les albumoses sont résorbées, soit dans l'estomac, soit dans l'intestin grêle, plus rapidement que les produits protéolytiques plus avancés.

Nous avons, en outre, constaté dans les expériences faites avec la peptone de Witte que les albumoses subissent, dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ, une transformation plus ou moins forte en produits protéolytiques plus avancés et qu'il n'y a pas moyen de déterminer combien d'azote propeptonique a été résorbé et combien a disparu par transformation des albumoses en autres substances. Il devait probablement en être de même après l'administration d'albumose B^{III}.

Aussi ai je déterminé la quantité d'azote propeptonique du contenu stomacal et du contenu intestinal dans ces cas. J'ai, de plus, recherché si une partie de l'albumose B^{III} avait été transformée en autres propeptones. Dans ce but, j'ai dosé successivement l'azote restant après 1° précipitation par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc en milieu acide des substances dont les limites de précipitation sont analogues à celles de l'hétéro-albumose, de la protalbumose et des albumoses du groupe A de Pick; 2° précipitation par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc en milieu acide des albumoses du groupe B de Pick; 3° précipitation par saturation complète en sulfate de zinc en milieu acide des albumoses du groupe C de Pick. Les différences entre les teneurs en azote de ces divers filtrats et du contenu stomacal ou intestinal initial indiquent la répartition de l'azote entre les divers groupes d'albumoses ou de substances précipitables par le sulfate de zinc que nous venons de distinguer, et les autres produits protéolytiques. Au moyen de la réaction du biuret, j'ai recherché la présence de

peptone vraie de KÜHNE dans le filtrat privé d'albumoses. Les résultats ainsi obtenus sont résumés dans le tableau IV.

TABLEAU IV.

CHIEN en expérience	ORGANE EXAMINÉ	POUR-CENT N-CONTENU DANS LES albumoses ou autres produits précipitables par le sulfate de zinc: précipitables par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc en milieu acide	précipitables par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc en milieu acide	précipitables par saturation complète en sulfate de zinc en milieu acide	total	autres produits	RÉACTION du biuret dans le filtrat privé d'albumoses (peptone vraie de Kühne)
C	estomac	5,33	47,19	12,81	65,33	34,67	positive
	intestin	2,39	17,54	4,65	24,58	75,42	positive
D	estomac	4,12	66,31	16,64	87,07	12,93	positive
	intestin	0,97	38,15	10,72	49,84	50,16	positive
E	estomac	8,69	60,28	11,25	80,22	19,78	positive
	intestin	4,91	49,86	7,59	62,36	37,64	positive
Moyenne	estomac	6,04	57,93	13,57	77,54	22,46	
	intestin	2,76	35,18	7,65	45,59	54,41	

Pour permettre de mieux se rendre compte de la répartition de l'azote propeptonique entre les divers groupes d'albumoses, j'ai calculé dans le tableau V en °/₀ de l'azote propeptonique total la proportion d'azote renfermée dans chacun des trois groupes d'albumoses précipités séparément par le sulfate de zinc.

TABLEAU V.

CHIEN en expérience	ORGANE EXAMINÉ	POUR-CENT de l'azote total sous forme d'albumoses ou d'autres substances précipitables par le sulfate de zinc	POUR-CENT DE L'AZOTE PROPEPTONIQUE PRÉCIPITABLES: par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc en milieu acide	par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc en milieu acide	par saturation complète par le sulfate de zinc en milieu acide
C	estomac	65,33	8,16	72,23	19,61
	intestin	24,58	9,72	71,36	18,92
D	estomac	87,07	4,73	76,16	19,11
	intestin	49,84	1,95	76,54	21,51
E	estomac	80,22	10,83	75,14	14,03
	intestin	62,36	7,87	79,96	12,17
Moyenne	estomac	77,54	7,91	74,51	17,58
	intestin	45,59	6,51	75,96	17,53

Des tableaux IV et V, il résulte qu'une heure après l'introduction d'albumose B^{III} dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ, on ne trouve plus dans le contenu stomacal que 1/2 aux 2/3 environ (58,93 °/₀ en moyenne) de l'azote total sous forme d'albumose B^{III} et dans le contenu intestinal 1/5 à 1/2 seulement (35,18 °/₀ en moyenne). Il existe, tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle, une faible quantité de substances précipitées par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc en milieu acide et des quantités plus considérables d'albumose C de Pick et de produits protéolytiques plus avancés. Chez le même chien, la proportion d'azote peptonique total ainsi que les proportions d'azote renfermées dans chacun des trois groupes d'albumoses sont plus fortes dans l'estomac que dans l'intestin grêle, tandis que par contre l'intestin contient plus d'azote non précipité par le sulfate de zinc que l'estomac. La teneur totale en propeptone et la teneur en albumose B^{III} du contenu intestinal sont d'autant plus élevées que son volume est plus considérable, ce qui ne s'observe pas pour l'estomac. Il ne paraît pas non plus exister de relation nette entre la teneur en azote propeptonique ou la teneur en albumose B^{III} dans l'estomac et dans l'intestin du même chien. La répartition de l'azote propeptonique entre l'albumose B^{III} et les deux autres groupes de substances précipitables par le sulfate de zinc varie relativement peu d'un chien à l'autre et est à fort peu près la même dans l'estomac et dans l'intestin du même chien. 75 °/₀ de l'azote propeptonique sont représentés en moyenne par l'albumose B^{III}, 17,5 °/₀ par l'albumose C et 7,5 °/₀ par les autres substances précipitées par le sulfate de zinc.

Si l'on redissout dans l'eau séparément les trois précipités obtenus grâce à la précipitation fractionnée au moyen du sulfate de zinc dans les divers contenus stomacaux et intestinaux, on constate qu'ils ne coagulent pas et qu'ils donnent la réaction du biuret et la réaction xanthoprotéique, mais pas celle de Molisch. Le précipité obtenu par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc paraît contenir une faible quantité de soufre labile, les deux autres pas. Les précipités obtenus par saturation aux 2/3 et aux 6/7 en sulfate de zinc présentent la réaction de Millon, l'autre pas. Une partie du précipité obtenu par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc dans les contenus stomacaux des trois chiens C, D et E ainsi que dans le contenu intestinal de E ne s'est pas dissoute dans l'eau, tandis que le précipité obtenu dans les contenus intestinaux de C et de D s'est entièrement dissous. La partie insoluble dans l'eau du groupe d'albumoses précipité par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc a présenté les mêmes réactions que la partie dissoute.



J'ai fractionné au moyen du sulfate d'ammoniaque selon la méthode de PICK(1) une portion des contenus stomacaux des chiens C, D et E ainsi que des contenus intestinaux de D et de E. J'ai obtenu, dans ces divers liquides, des précipités floconneux peu abondants répondant au groupe des « albumoses primaires » de KÜHNE et à la fraction C de PICK. Les contenus gastriques des chiens C et E ont présenté un léger trouble correspondant à la fraction A de PICK, tandis que le contenu stomacal de D et les deux contenus intestinaux examinés sont restés parfaitement clairs dans ces conditions. Je n'ai jamais obtenu de précipité de neutralisation, de sorte que l'acidalbumine semble faire défaut Les précipités provenant de la demi-saturation au moyen du sulfate d'ammoniaque des contenus stomacaux des chiens C et E ont donné, après redissolution dans l'eau, de très légers précipités par addition de deux volumes d'alcool à 95°. Ces deux précipités, réunis et redissous dans l'eau, donnèrent nettement la réaction du biuret, tandis que la réaction de Millon ne put être décelée. L'addition de deux volumes d'alcool à 95° n'a amené de précipitation ni dans les solutions aqueuses des précipités provenant de la demi saturation en sulfate d'ammoniaque du contenu stomacal de D et des deux contenus intestinaux examinés ni dans les solutions aqueuses des précipités correspondant aux fractions B et C de PICK.

Ainsi que le tableau IV le montre, les contenus stomacaux et intestinaux des chiens C, D et E renferment de la peptone vraie de KÜHNE. Après précipitation complète des albumoses, on obtient toujours un précipité très net par addition d'acide phosphotungstique. Les quantités de liquide dont je disposais, ne m'ont malheureusement pas permis de rechercher s'il s'est formé, comme c'est très probable, en dehors de la peptone vraie, des peptoïdes et des produits cristallins (acides amidés, bases hexoniques).

Il s'est donc produit, dans l'estomac et surtout dans l'intestin grêle isolés in situ, sous l'influence des sucs digestifs, une transformation relativement considérable de l'albumose B^{III} en produits protéolytiques plus avancés: albumose C, peptone, etc. D'autre part, il s'est aussi formé, dans l'intestin et plus particulièrement dans l'estomac, une certaine quantité d'une substance qui se rapproche beaucoup par ses propriétés de la protalbumose. On rencontre, en outre, dans certains cas dans l'estomac des faibles quantités de substances dont les réactions ressemblent soit à

(1) E. P. PICK: *Ein neues Verfahren zur Trennung von Albumosen und Peptonen*. Zeitschr. für physiol. Chem. 1897, XXIV, 246-275.



celles de l'hétéroalbumose soit à celles de l'albumose A de Pick. Ni le contenu stomacal ni le contenu intestinal n'ont jamais renfermé de thioalbumose, de synalbumose ou d'albumose B^{I} de Pick. On peut admettre, par conséquent, que tout l'azote contenu dans la fraction précipitée par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc représente de l'albumose B^{III} non transformée en autres substances.

Si l'albumose C est assurément un produit protéolytique plus avancé que l'albumose secondaire B^{III} dont elle provient, il n'est guère probable qu'il en soit de même du corps à réactions analogues à celles de la protalbumose, qui se forme pendant la digestion de l'albumose B^{III} dans l'intestin grêle et surtout dans l'estomac isolés in situ. Ce corps est sans doute plus proche des substances albuminoïdes que l'albumose secondaire B^{III} et paraît plutôt provenir d'une vériatable synthèse chimique que d'un dédoublement de l'albumose B^{III}.

Okunew (1) a déjà signalé que le suc gastrique et le suc pancréatique sont capables de transformer des formes hydratées d'albuminoïdes (peptones) en formes anhydres (albumoses) plus compliquées. Il admet que ce processus a fréquemment lieu dans l'appareil gastrointestinal. Sawjalow (2) a appelé plastéines ces anhydrides albuminoïdes et a attribué leur formation au ferment labique. Kurajeff (3), Nürnberg (4), Bayer (5), Grossmann (6), Tedeschi (7) se sont attachés à étudier ces plastéines.

(1) W. N. Okunew : Dissert. inaug. St-Pétersbourg 1895. Cité par W. N. Boldireff. *Le travail périodique de l'appareil digestif en dehors de la digestion.* Arch. des sciences biolog. 1905, XI, 1-165.

(2) W. W. Sawjalow : Dissert. inaug. Dorpat. 1899, in Maly's Jahresber. über die Fortschr. d. Thier-Chemie 1900, XXIX, 58. — *Zur Theorie der Eiweissverdauung.* Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1901, LXXXV, 171-225. — *Ueber die lösliche Modifikation des Plasteins.* Centralbl. f. Physiol. 1903, XVI, 625-627.

(3) D. Kurajeff : *Zur Kenntnis der durch Papayotin und Lab erzeugten Albumosenniederschläge (Koagulosen und Plasteine).* Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1902, II, 411-424. — *Ueber das Plastein aus kristallisiertem Ovalbumin und über das Verhalten der Plasteinalbumosen zur Magen- und Dünndarmschleimhaut des Hundes.* Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1904, IV, 476-485.

(4) A. Nürnberg : *Ueber die koagulierende Wirkung autolytischer Organextrakte auf Albumosenlösungen und Milch.* Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1904, IV, 543-553.

(5) H. Bayer : *Ueber die plasteinogene Substanz.* Beitr. z. chem. Physiol. u. Path 1904, IV, 554-562.

(6) J. Grossmann : *Ueber das Verhalten von peptischen Verdauungsprodukten der Plasteine zur Magen- und Dünndarmschleimhaut des Hundes.* Beitr. z. chem Physiol. u. Path. 1905, VI, 191-205.

(7) E. Tedeschi : *Ricerche sulla formazione di « plasteine » nella stomaco dell'uomo allo stato normale e patologico.* Il policlinico, 1905, XI, 441.



MARIA LAWROW et SALASKIN(1) ont fait agir du suc gastrique, du suc pancréatique et du suc intestinal sur des solutions concentrées de peptone de WITTE et ont observé dans ces conditions des faits analogues à ceux constatés par OKUNEW Ils les interprètent toutefois tout autrement que SAWJALOW. LAWROW et SALASKIN admettent, en effet, avec NENCKI et SIEBER(2), PEKELHARING(3), PAWLOW et PARASTSCHUK(4) qu'il n'existe dans le suc gastrique qu'un seul ferment ayant plusieurs modes d'action : pepsique et labique. Aussi LAWROW et SALASKIN pensent ils qu'il se produit, d'ordinaire, dans l'estomac des albumoses pepsiques par dédoublement des substances albuminoïdes, tandis qu'il s'y forme par contre dans certaines conditions défavorables au scindage des matières protéiques des albumoses labiques par synthèse chimique.

Les récents travaux de BANG(5) et de SCHRUMPF(6) tendent à démontrer, contrairement à l'opinion de PAWLOW et de PARASTSCHUK, que le lab et la pepsine sont bien deux ferments différents et non pas deux modes d'action, d'un seul et même enzyme.

D'après HERZOG(7), la formation des plastéines n'est pas due à l'action du lab. Cet auteur croit que, sous l'influence de l'action réversible de la pepsine, il se forme des produits de condensation ou des isomères aux dépens des albumoses. Il semble bien, d'ailleurs, que la loi de réversibilité qui, comme le dit BOLDIREFF(8), est théoriquement commune à tous les

---

(1) MARIA LAWROW und S. SALASKIN : *Ueber die Niederschlagsbildung in Albumoselösungen durch Labwirkung des Magenfermentes.* Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, XXXVI, 276-291.

(2) M. NENCKI und N. SIEBER: *Beiträge zur Kenntniss des Magensaftes und der chemischen Zusammensetzung der Enzyme.* Zeitschr. f. physiol. Chem. 1901, XXXII, 291-319.

(3) C. A. PEKELHARING: *Mittheilungen über Pepsin.* Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, XXXV, 8-30.

(4) J. P. PAWLOW und S. W. PARASTSCHUK : *Ueber die ein und demselben Eiweissfermente zukommende proteolytische und milchkoagulierende Wirkung verschiedener Verdauungssäfte.* Zeitschr. für physiol. Chem. 1904, XLII, 415-452.

(5) I. BANG : *Sind die proteolytische und milchkoagulierende Fermentwirkungen verschiedene Eigenschaften eines und desselben Fermentes.* Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, XLIII, 358-360.

(6) P. SCHRUMPF : *Darstellung des Pepsinfermentes aus Magenpresssaft.* Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1905, VI, 396-397.

(7) R. O. HERZOG : *Ueber proteolytische Enzyme.* Zeitschr. f. physiol. Chem. 1903. XXXIX, 305-312.

(8) BOLDIREFF (loc. cit. p. 104) cite une série d'actions réversibles dues à divers ferments.



enzymes, doit s'appliquer aux divers ferments qui agissent sur les substances albuminoïdes (1).

En se basant sur les différents travaux que je viens de rappeler brièvement, il me paraît qu'on doit admettre qu'il s'est formé, dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ, au cours de la digestion de l'albumose secondaire B^{III}, sous l'action réversible des ferments protéolytiques contenus dans le suc gastrique et dans le suc intestinal, une ou plusieurs propeptones plus rapprochées des substances albuminoïdes proprement dites que l'albumose administrée.

En présence de la si grande complexité des phénomènes (résorption, formation de produits protéolytiques plus avancés, action réversible des ferments protéolytiques), qui se déroulent simultanément tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle isolés in situ chez le chien, il ne me semble guère possible de déterminer, même en partant d'albumoses seulement et non du mélange complexe que représente la peptone de Witte, la rapidité d'absorption de la propeptone par rapport à celle des produits protéolytiques plus avancés.

Résumé.

I. Une heure après l'administration de peptone de Witte dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ chez le chien, la quantité totale d'azote et la teneur en azote propeptonique ont diminué dans le contenu stomacal et surtout dans le contenu intestinal. Tandis que le volume de liquide a augmenté quelque peu dans l'estomac, il a par contre notablement diminué dans l'intestin. La teneur en azote a diminué dans l'estomac et augmenté dans l'intestin grêle. Il s'est produit une transformation d'albumoses en produits protéolytiques plus avancés.

II. Une heure après l'introduction d'albumose B^{III} dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ chez le chien, la quantité totale d'azote et la teneur en azote ont diminué dans l'estomac et surtout dans l'intestin grêle. Le volume de liquide a augmenté dans l'estomac, tandis qu'il a subi dans un cas une légère diminution et dans les deux autres une notable augmentation dans l'intestin.

Une grande partie de l'albumose B^{III} a été transformée, dans l'estomac et surtout dans l'intestin grêle, en produits protéolytiques plus avancés : albumose C, peptone, etc.

(1) J. P. Pawlow et S. W. Parastschuk : Gazette des Hôpitaux de Botkine, 1902, deuxième note. Cité par Boldireff.



D'autre part, l'action réversible des ferments protéolytiques a donné naissance, dans l'intestin et plus particulièrement dans l'estomac, à de faibles quantités d'une ou de plusieurs propeptones plus rapprochées des substances albuminoïdes proprement dites que l'albumose B^{III} administrée.

III. La complexité des phénomènes (résorption, formation de produits protéolytiques plus avancés, action réversible des ferments protéolytiques) qui ont lieu au cours du processus digestif tant dans l'estomae que dans l'intestin, ne permet pas de déterminer si les albumoses sont résorbées plus rapidement ou non que les autres produits de la digestion des substances albuminoïdes.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT MÜNCHEN
DIREKTOR : PROF. H. VON TAPPEINER.

Ueber die Wirkungen von Akridin

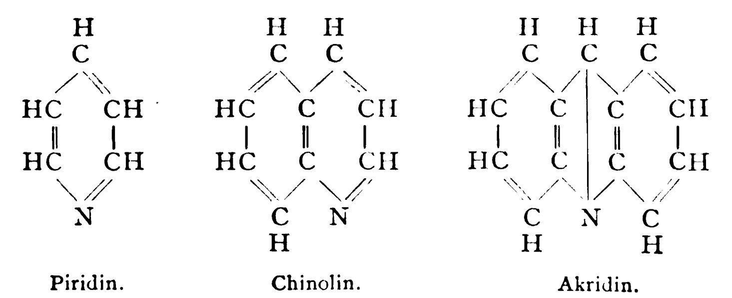
VON

A. JODLBAUER UND H. SALVENDI.

Gelegentlich der systematischen Untersuchung v. TAPPEINER's über die Wirkung verschiedener Spaltungsprodukte des Chinins auf Infusorien (Paramaecium caudatum) ergab sich, dass die starke Giftigkeit des Chinins auf Protozoen gebunden ist an den Chinolinkern im Chinin und verstärkt wird durch bestimmte Seitenketten (Methoxy- sowie Methyl-radikale).

Diese starke Wirkung des Chinins hat BINZ gelegentlich einer Untersuchung über die Wirkung antiseptischer Stoffe gefunden. Infusorien und Amöben verlieren durch das Chinin selbst in grosser Verdünnung ihre Bewegung und zerfallen. BINZ gründete aus diesem Verhalten eine bestimmte Ansicht über die Einwirkung des Chinins auf Malaria. Diese wurde durch LAVERAN, dem Entdecker der Malariaparasiten, glänzend bestätigt, da Chinin verschiedene Formen des Parasiten im Blute lähmt und zum Zerfalle bringt. Somit war die Analogie der Wirkung des Chinins auf Protozoen und auf den Malariaparasit bewiesen.

Da das Pyridin fast unwirksam auf die Infusorien, das Chinolin, eine Kondensation eines Pyridin- mit einem Benzolkerne, stark wirksam ist, wurde versucht, ob nicht diese Wirkung noch gesteigert ist, wenn ein weiterer Benzolkern sich anlagert, wie es beim Akridin der Fall ist.



Piridin. Chinolin. Akridin.



Ein von G. GRETE (3) untersuchtes Akridinderivat, das γ-Phenylakridin, dessen Amidoverbindungen als intensiv gelbe Farbstoffe im Handel unter dem Namen Phosphine vorkommen, zeigte in der Tat intensivste Wirkung. Verdünnungen von 1 Phosphin : 2,000,000 Wasser töten Paramaecien nach einigen Stunden sicher.

Das Akridin selbst wurde in Form des salzsauren Salzes von O. RAAB (4) auf Paramaecien geprüft. Lösungen von 1 : 1000 töten die Tiere sofort, während nach GRETE Chinolin das erst in 25 Minuten vermag.

Bei der Bestimmung der Giftigkeit grösserer Verdünnungen stellte sich eine Unregelmässigkeit der Wirkung heraus, deren Ursache, wie O. RAAB in Verfolgung dieser merkwürdigen Erscheinung fand, das Licht ist : *Während Akridinlösungen von 1 : 20,000 im Dunkeln ungiftig sind für Paramaecien, sterben diese Tiere im zerstreuten Tageslichte in Lösungen der gleichen Konzentration in 60 Minuten*, in der Sonne in 6 Minuten.

Aehnlich wie die Infusorien werden auch die *Zellen höherer Organismen* von Akridin geschädigt und zwar wiederum im Lichte mehr als im Dunkeln. *Flimmerepithel des Frosches* stirbt in Lösungen von 1 : 5000 im Dunkeln in 1 1/2 Stunden ab, im Hellen in 45 Minuten; in Lösungen 1 : 10,000 im Dunkeln nach 20 Stunden im Hellen nach 4—5 Stunden [JAKOBSON] (5).

Diese stärkere Wirkung des Akridins im Lichte bezog O. RAAB auf eine optische Eigenschaft dieses Körpers, nämlich seine Fluoreszenz, das ist die Fähigkeit, einen Teil der absorbierten Strahlen als Licht wiederum auszugeben. In der Tat kommt den meisten fluoreszierenden Stoffen dieselbe Lichtwirkung zu : so der Gruppe des Fluoreszeins nebst seinen Chlor-, Brom- und Jodsubstitutionsprodukten, der Gruppe des Xanthons, Anthrazens und Akridins, dem Phenazin und seinen Derivaten, der Gruppe des Phenoxazins und des Thiodiphenylamins, den Chinolinfarbstoffen, der Naphtalingruppe, den fluoreszierenden Alkaloiden [Phenylchinaldin, Chinin, Hydrastinin, Harmalin] (6).

Nicht fluoreszierenden, aber ähnlich absorbierenden Körpern fehlt dieses Verhalten.

v. TAPPEINER bezeichnete all die Stoffe, welche diese Erscheinung zeigen, als photodynamische [lichtwirkende] (7).

Da in diesem Archiv noch nie über Photodynamie referiert war, möchte ich kurz das Wichtigste hierüber mitteilen.

Ebenso wie auf die Flimmerepithelien des Frosches wirken die photodynamischen Stoffe auch auf *Bakterien*. Doch sind diese im Vergleiche zu den Paramaecien viel widerstandsfähiger (9).

Gewaschene *rote Blutkörperchen* werden ebenfalls von den photodynamischen Stoffen angegriffen, und es tritt im Lichte Hämolyse ein, während im Dunkeln kein oder nur minimaler Austritt von Hämoglobin stattfindet. Diese von SACHAROFF und SACHS (8) angegebene Reaktion haben wir auch mit Akridin versucht und positives Ergebnis erhalten.

0,1—0,05 %-Lösungen mit 0,85 % Kochsalz zu gleichen Teilen mit gewaschenen Blutkörperchen (Verdünnung 1 : 10) zusammengebracht dissoziieren, und es fällt die freie Base aus. Nach 3 Stunden war in der belichteten (zerstreutes, helles Tageslicht) wie in der dunkeln Probe Hämolyse eingetreten, in der belichteten allerdings viel reichlicher.

Ausserdem fand in der Lichtprobe Methämoglobinbildung statt, in der Dunkelkontrolle nicht. Diese Bildung rührt wohl von der bei der Dissoziation freigewordenen Salzsäure her. Dass sie aber nur in der Lichtprobe eintrat, zeigt, dass die Photodynamie zur Verstärkung der Säurewirkung geführt hat.

In 0,01 %-Lösungen, in der gleichen Weise mit Blutkörperchen gemengt, trat keine Ausfällung freien Akridins ein. Nach 3 Stunden war im Lichte reichliche Hämolyse eingetreten, im Dunkeln keine; ebenso fehlte sie in einer Kontrolle im Lichte ohne Akridin. Selbst 0,001 % bewirkt im Lichte noch Hämolyse.

Ausser auf Zellen wirken die fluoreszierenden Stoffe auch schädigend auf die in den Zellen vorhandenen und ihre Lebenserscheinungen beherrschenden *Enzyme*. Experimentell erwiesen ist dieser Einfluss auf Diastase (10), Invertin (11), Papain (12), Trypsin und Chymosin (13). Doch nehmen hiebei eine Anzahl von auf Paramaecien gut wirkenden Körpern eine Ausnahmestellung ein. Auch Akridin schien anfänglich nicht auf Enzyme einzuwirken. Das kam daher, dass salzsaures Akridin, der Invertin- oder Diastaselösung zugesetzt, sich dissoziiert und die schwer lösliche Base ausfällt.

Setzt man aber den Lösungen einige Tropfen stark verdünnter Salzsäure zu, so wird das Ausfallen verhindert und es zeigt sich deutlich die photodynamische Wirkung; allerdings ist eine längere Belichtungszeit nötig als bei sehr vielen anderen fluoreszierenden Körpern.

So wurde eine Lösung von 0,12 % Invertin + 0,02 % salzsaurem Akridin unter Zugabe einiger Tropfen Toluol 4 Tage lang teils im Dunkeln belassen, teils in offenen Schalen dem zerstreuten Tageslicht ausgesetzt. Das verdunstende Wasser, sowie Toluol, wurden fleissigst erneuert. Nach dieser Zeit wurde der Lösung ana 10 % Rohrzuckerlösung zugesetzt und das Gemisch 14 Stunden ins Dunkelzimmer gestellt zum Ablauf des Invertierungsprozesses. Die nach dieser Zeit bestimmte Menge des gebildeten Invertzuckers betrug in der unbelichteten Probe 3,9 gr. = 92 % der grösstmöglichen Menge, in der belichteten 1,4 gr. = 33 %.

Wie die Enzyme werden auch die *Toxine* von den fluoreszierenden



Stoffen so auch vom Akridin beeinflusst (14). 0,5 % Rizin mit 0,05 % Dimethylphosphin (dem zweifach methylierten Diamidophenylakridin) versetzt und im zerstreuten Tageslicht belichtet, verliert nach 3 Tagen die Fähigkeit rote Blutkörperchen zu agglutinieren sowie auch seine Toxizität für Meerschweinchen.

Nicht nur pflanzliche, sondern auch tierische Toxine (15) werden schädigend beeinflusst. Mit fluoreszierenden Stoffen belichtetes Diphtherie- und Tetanustoxin kann in vielfach letaler Dosis Meerschweinchen injiziert werden, ohne die Tiere krank zu machen.

In wieweit die *Komplemente des Serums* (16), sowie die *spezifisch-präzipitierenden Substanzen präzipitierender Sera* (17), die durch Eosin im Lichte unwirksam werden, auch durch Akridin beeinflussbar sind, ist noch nicht bekannt.

All diese Lichtwirkungen fluoreszierender Stoffe auf Zellen, Toxine, Enyzme u. z. w. legten den Gedanken nahe, diese Stoffe therapeutisch zu verwenden, insbesonders bei Erkrankungen der Haut v. TAPPEINER hat in Verbindung mit A. Jesionek eine Reihe von karzinomatösen, tuberkulösen und luetischen Affektionen mit Eosin-Licht behandelt und zum Teil recht günstige Erfolge gesehen (18). Bei der Frage eventuell verwendbarer anderer Substanzen kam auch das stark photodynamisch wirkende Akridin in Betracht. Es war aber nötig, vor einem Versuche am Krankenbette die pharmakodynamische Wirkung dieses Körpers, über den andere Versuche unseres Wissens nicht vorliegen, kennen zu lernen.

I. Oertliche Wirkungen.

Schon bei der ersten Darstellung dieses Körpers fiel den Chemikern seine stark *reizende Wirkung auf Epidermis und Schleimhäute* auf, welche die Veranlassung zu seiner Benennung war.

Dass die kleinsten Mengen von Akridin genügen stark zu reizen, beweist der Umstand, dass auch bei vorsichtigem Abwägen der Substanz die in der Nähe beschäftigten Personen heftig zu niessen beginnen. Es ist sehr überraschend, dass der Reiz ohne sichtbare anatomische Veränderungen verläuft. Wir haben kleine Mengen in unser Auge gebracht; es trat heftiges Brennen und Tränenfluss ein, doch war, wenn Reiben vermieden wurde, eine folgende Entzündung nicht wahrzunehmen. Auch bei Kaninchen, deren Augen mehrere Stunden lang mit 0,01—0,1 %-Lösungen von salzsaurem Akridin berieselt wurden, traten keine sichtbaren Veränderungen ein.

Wir benutzten hiezu die von SCHLÖSSER zu therapeutischen Zwecken angegebenen, mit Zu- und Ablauf versehenen gewölbten Glaskapseln, die mit ihrer offenen elipsoiden Basis leicht unter die Lider zu schieben sind und so die Conjunctiva corneae einer ständigen Beobachtung zugängig machen. Denn werden solche Kapseln nicht verwendet, so kneipen die Tiere bei der Einbringung der Lösung die Augen zu, werden unruhig und beginnen mit den Vorderpfoten am Auge zu wischen, wobei Gefässerweiterungen mechanisch entstehen können.

Auch die *Schleimhaut des Magens* wird nicht, oder wenigstens nur unbedeutend, bei Darreichung salzsauren Akridins per os geschädigt. Wir gaben einem 3 1/2 kilogr. schwerem jungen Hunde mit der Schlundsonde 2 1/2 gr. salzsaures Akridin in 2,5 %-Lösung ein. Nach einer weiteren Stunde wurde die Darreichung wiederholt. Eine halbe Stunde darnach trat Erbrechen ein, das Tier machte einen trägen Eindruck und war apatisch. Einige diarrhöische Stühle gingen ab Die 9 Stunden nach der Eingabe ausgeführte Sektion ergab zu unserer Ueberraschung fast keine Veränderung der Magen und Darmschleimhaut Nur an einer umschriebenen Stelle des Magens entsprechend der kleinen Kurvatur war eine Spur von Rötung zu sehen.

Bei den *subkutanen Injektionen* mit 0,1—1,0 % salzsaurem Akridin an Meerschweinchen und Kaninchen trat ebenfalls mit Ausnahme eines Falles nie eine Entzündung ein. Bei dem Ausnahmefalle entstand ein trockener Abszess, wie er bei diesen Tieren im Anschlusse an exsudative Entzündungen stets auftritt, und es war in der käsigen Abszessmasse Akridin durch seine Fluorescenz nachweisbar. Es hatte sich das salzsaure Salz offenbar dissoziiert und die in Wasser nur schwer lösliche frei Base war im subkutanen Gewebe unresorbiert liegen geblieben. Wir liessen auch nicht unversucht, ob sich nicht etwa mikroskopisch Veränderungen lokaler Art bei Aufträufeln von salzsauren Akridinlösungen oder Aufstreuen der freien Base auf Schleimhäute feststellen liessen.

Wir benützten hiezu die Mesenterialschleimhaut des Frosches und befestigten sie auf dem von THOMA zu diesen Zwecken angegebenen Objektivtische. Bei der Versuchanordnung machten wir uns die von SCHUHMACHER angegebenen Winke zu Nutzen und möchten nur besonders hervorheben, dass wir wie SCHUHMACHER niemals Tiere benutzten, die bei der Operation mehr als höchstens 2 Tropfen Blut verloren hatten.

Aber auch hierbei war eine sichtbare Einwirkung nicht zu konstatieren. Bei einigen Präparaten erfolgte bei der Aufträufelung der Akridinlösung eine geringe Erweiterung der Gefässe, die aber nicht konstant war und sehr bald wieder verschwand. Eine Randstellung und ein vermehrtes Durchkriechen von Leukozyten oder eine Diapedese trat nie ein.



Auffallend war uns, dass je länger wir mit dem Akridin arbeiteten, um so weniger uns der Reiz belästigte und wir gewannen den Eindruck einer Gewöhnung.

Aehnliches beobachteten wir auch an Reflexfröschen. Tauchten wir eine Pfote in Akridinlösung oder trugen wir die Substanz mit dem Pinsel auf, erfolgte rasch der Reflex. Bei öfterer Wiederholung erfolgte aber die Reaktion langsamer und viel weniger heftig.

Ist dieser Reiz durch Akridin therapeutisch ausnutzbar in der Richtung, in welcher wir die Hautreizmittel verwenden? Würde eine Wirkung eintreten, so könnte sie, da der Reiz ohne gleichzeitiges Auftreten von Hyperämie verläuft, nur auf reflektorischem Wege zu stande kommen. Es wäre dann auch ein Beweis dafür erbracht, dass bei den Hautreizmitteln der reflektorische Reiz von wesentlicher Bedeutung bei ihrer Wirkung ist.

Es wurde Akridin in Salbenform (1 gr. : 50 gr. Schweineschmalz) in die Haut eingerieben; es zeigte sich aber nur an den Stellen, die leichter Mazeration unterworfen sind (z B. Achselhöhle) ein brennendes Gefühl, während an der Haut des Vorderarmes nicht die mindeste Wirkung zu erzielen war.

Andere Applikationen (z. B. Pulverform) waren wegen der leichten Zerstäubbarkeit nicht möglich.

Wir wenden uns nun zu den resorptiven Wirkungen :

II. Resorptive Wirkungen.

Wir begannen unsere Versuche mit **Kaltblütern** und zwar mit *Fröschen*. Bei dem Versuche, die niederste toxische Dosis festzustellen, stiessen wir auf Schwierigkeiten. Während wir bei den meisten Versuchstieren bei subkutaner Injektion von 0,4 gr. pro Kilo Tier die charakteristischen Vergiftungserscheinungen bekamen, blieben sie bei anderen Tieren ganz aus Es war dann durch eine erneute gleichgrosse Injektion ebenfalls nichts zu erreichen. Das hatte, wie sich bei gelegentlichen Sektionen herausstellte, darin seinen Grund, dass das salzsaure Akridin, insbesonders wenn die Resorption eine langsame ist, sich zerlegte und freies Akridin zur Ausscheidung im Lymphsacke kam und unresorbiert liegen blieb.

Das Vergiftungsbild ist folgendes : 10 Minuten nach der subkutanen Injektion in den Rückenlymphsack werden die Bewegungen träge; die Atmung wird verlangsamt und oberflächlich; das Herz schlägt langsamer; in die Rückenlage gebracht erhebt sich das Tier nicht mehr. Nach weiteren 10 Minuten erlischt die Reflexerregbarkeit an den unteren

Extremitäten, doch zucken in sehr vielen Fällen bei Kneipen der oberen Extremitäten die unteren mit; die Atmung ist sehr langsam und zeitweise aussetzend; das Herz schlägt langsam, aber voll weiter. Auch die oberen Extremitäten sind reflexlos, ebenso das Auge. Die Atmung erlischt. Legt man nach dem vollständigen Erlöschen der Reflexe den N. ischiadicus frei und reizt mit dem elektrischen Strom, so erfolgt bei Rollenabstand des Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparates von 25 cm. prompte Zuckung. Dieselbe bleibt aber bei Wiederholung des Reizes, selbst wenn viel stärkere Ströme verwendet werden, aus. Erst nach einiger Zeit der Erholung kann von Neuem eine Zuckung wiederum bei Rollenabstand von 25 cm. ausgelöst werden. Einige Stunden nach der Injektion erfolgt erst der Herzstillstand.

Analysieren wir diese Erscheinungen, so sehen wir, dass vom Akridin in erster Linie die *Zentren des Grosshirns lähmend beeinflusst* werden, wodurch die willkürlichen Bewegungen aufhören, zu einer Zeit, wo reflektorisch dieselben noch prompt auszulösen sind. Die Verlangsamung der Atmung darf wohl auf die beginnende *Lähmung der Zentren in der Medulla oblongata* bezogen werden. Dafür spricht die gleichzeitige Herabsetzung der Erregbarkeit der Gefässnervenzentren. Denn sehr bald nach der Injektion bildet sich eine Gefässerweiterung aus, die an dem Mesenterialgefässen mikroskopisch zu verfolgen ist. Dieselbe kann nur zentralen Ursprunges sein, da sie bei direkter Reizung des Splanchnikus zurückgeht und da sie sonst wohl bei lokaler Applikation des Akridins auf die Mesenterialgefässe ebenfalls eingetreten wäre.

Die sich anschliessende *Lähmung der Reflexzentren des Rückenmarks* ist aufsteigend. Aus dem Umstande, dass bei voller Reflexlosigkeit der hinteren Extremitäten bei Kneipen der vorderen auch an den hinteren eine Reaktion erfolgt, ist zu schliessen, dass im Rückenmark die Querleitungen früher unterbrochen werden als die Längsleitungen.

Vollständig wird die Lähmung zuerst an den Zentren des Gehirns, dann folgen Rückenmark und Medulla oblongata.

In diesem Stadium vollständiger Lähmung zeigen die *motorischen Nerven* noch erhaltene Reizbarkeit, jedoch ein Stadium *leichter Erschöpfbarkeit.* Man könnte geneigt sein, dieses Verhalten nur auf Veränderungen im Muskel zu beziehen. Doch hat Böhm (19) bei seinen « Beobachtungen über die Nervenwirkung des Curarins » gezeigt, dass für die nervösen Apparate im Muskel genau die gleiche Eigenschaft der Ermüdbarkeit und Erholungsfähigkeit besteht wie sie dem Muskel eigentümlich ist, ferner dass der Verlauf der Nervenermüdung der gleiche ist wie der der Muskelermüdung.



Eine solche auf Nervenendwirkung beruhende Erschöpfbarkeit hat SANTESSON (20) für die beiden dem Akridin nahestehenden Körper, Methylpyridin und Methylchinolin nachgewiesen. Allerdings hängt bei diesen Stoffen die Nervenendwirkung jedenfalls zum grossen Teil von der vorhandenen Methylgruppe ab, wie die Untersuchungen über Dimethylsulfat des Dichinolins (HOPPE-SEYLER), über methyliertes Strychnin, Thebain, Bruzin (BUCHHEIM und LOOS, VALENTIN, LOEBISCH und SCHOOP, FAURE, MUTERT), über Methylmorphin (STOCKMANN, HARTWICH, TILLIE) bewiesen haben.

Doch müssen wir uns vollauf der von TILLIE (21) vertretenen Ansicht anschliessen, dass durch die Alkylirung zu den dynamischen Grundeigenschaften der betreffenden Körper nichts Neues hinzugefügt wird; es tritt nur eine Verschiebung der Intensität der verschiedenen Wirkungen hervor.

Es ist somit aus der Arbeit von SANTESSON zu schliessen, dass Pyridin und Chinolin Nervenendwirkung besitzen. Die Nervenendwirkung des Pyridins haben überdies E. HARNACK und H. MEYER an Fröschen nachgewiesen (22). An diese Stoffe schliesst sich in der Wirkung das Akridin an.

Dass das richtig ist, beweist der Umstand, dass der Muskel, nachdem vom Nerven aus auch durch die starken Ströme keine Reaktion mehr zu erreichen war, auf direkten Reiz, wenn auch schwach, noch zuckte.

Doch ist die *Muskelsubstanz* als solche durch das Akridin wohl auch in Mitleidenschaft gezogen. Wenn man nämlich einen herauspräparierten Muskel (M. gastrocnemius) in eine Akridinlösung einlegt, so verändert er sehr rasch seine Gestalt und geht aus der länglichen Form in die Kugelform über. In diesem Zustande ist er bei direkter elektrischer Reizung unerregbar. Die niederste Akridinkonzentration, in der diese Erscheinung noch auftritt, ist 0,005 % in physiologischer Kochsalzlösung.

Wir müssen also annehmen, dass die periphere Schädigung in einer Wirkung auf die Nervenendigungen wie auf die Muskelsubstanz beruht.

Es erübrigt uns nur mehr die *Erscheinungen am Herzen* zu besprechen. Die Pulszahl sinkt während der Vergiftung konstant ab. Bei einem Frosche, der vor der Vergiftung in der Minute 70 Pulsschläge zeigte, betrugen sie nach subkutaner Injektion von 0,4 gr. pro Kilo nach 1/2 Stunde 22. Durchschneidung des Vagus, sowie Injektion von Atropin. sulfuric. änderte nichts. Es muss also diese Verlangsamung auf Schädigung der motorischen Apparate, wohl in Zusammenhang mit der zentralen Gefässlähmung, bezogen werden.

Wir gehen nun über auf die Besprechung unserer *Versuche an Fischen*. An ihnen lässt sich die hypnotische Wirkung sehr rein demonstrieren.

Zugleich dienten uns diese Versuchstiere (es wurden Bitterlinge, Rhodeus amarus, verwendet) dazu den hypnotischen Wirkungsgrad des Akridins zu dem des Pyridins und Chinolins festzustellen. Es wurden zwei grosse Versuchsreihen angestellt: in der einen wurden die Fische in physiologische Kochsalzlösung, die mit salzsaurer Akridinlösung versetzt war, gebracht; bei der zweiten in mit der gleichen Lösung versetztes Brunnenwasser. Diese doppelte Anordnung war deshalb nötig, weil die Akridinlösung mit Brunnenwasser verdünnt ihre Fluoreszenzfarbe änderte und von grün in blau überging. Der Grund hiefür liegt darin, dass das Brunnenwasser durch seinen Gehalt an kohlensauren Salzen eine Dissoziation des salzsauren Akridins hervorruft, und in dem Brunnenwasser freies Akridin gelöst ist.

Hervorheben möchten wir auch, dass durch Kochsalzzugabe die Fluoreszenz des Akridins wesentlich an Stärke verliert, was schon in der physiologischen Kochsalzlösung zu erkennen ist.

Die Unterschiede in den beiden Versuchsreihen waren nur qualitativ. Die hypnotische Wirkung bei den Fischen in der physiolog. Kochsalzlösung setzte langsamer ein und blieb bei starken Verdünnungen unvollständig.

Die Versuche ergaben folgendes:

In Lösung von 0,02 gr. salzs. Akridin in 500 c.c. Brunnenwasser sind die Fische erregt und suchen aus der Lösung zu springen. Nach 30 Sekunden werden die willkürlichen Bewegungen aufgehoben. Die Tiere nehmen Seitenlage ein. Erst nach 30 Minuten erlöschen die Reflexe. Nach weiteren 2 Minuten die Atmung. Bringt man die Fische nach eingetretener Reflexlosigkeit in frisches Wasser, so kommen nach 20 Minuten die Reflexe wieder, nach weiteren 40 Minuten die willkürliche Bewegungen, und vollständige Erholung ist eingetreten. Selbst Fische, bei denen die Atmung eben stille stand, erholten sich in frischem Wasser wieder; sie machten nach 3 Stunden wiederum willkürliche Bewegungen.

In Lösungen von 0,01 gr. Akridin in 500 c.c. Brunnenwasser beginnt die Aufhebung willkürlicher Bewegungen nach 50 Sekunden, die der Reflexe nach 1 3/4 Stunden. Die Atmung ist sehr verlangsamt, alle Minuten 1—2 Atemzüge. Im frischen Wasser kehren die Reflexe nach 20 Minuten wieder, die willkürlichen Bewegungen nach weiteren 40.

In Lösungen von 0,005 gr. Akridin in 500 c.c. Brunnenwasser nehmen die Fische nach 1 Minute Seitenlage an Nach 4 Stunden erlöschen die Reflexe.

In Lösungen von 0,0025 gr. Akridin in Brunnenwasser hören nach



2 Minuten die Vorwärtsbewegungen auf. Nach 1 Stunde tritt Seitenlage ein. Selbst nach 14 Stunden Seitenlage sind die Reflexe noch vorhanden. Die Kiemenbewegungen sind sehr verlangsamt.

Dass auch Pyridin und Chinolin hypnotisch wirken zeigte OVERTON in seinen « Studien über die Narkose » (23). Er experimentierte mit Kaulquappen. Wir benutzten nun Fische, um das Verhältnis der hypnotischen Kraft von Pyridin, Chinolin und Akridin festzustellen. Es zeigte sich dass die hypnotische Wirkung bei Pyridin bei einer Konzentration von 1 : 1000 beginnt, bei Chinolin bei 1 : 12000, bei Akridin bei 1 : 200,000.

Protokolle :

Pyridin 1 : 500. Nach 30 Sek. Seitenlage, nach 20 Min. Reflexlosigkeit, der bald Atemstillstand folgt. Bei eben beginnender Reflexlosigkeit in reines Wasser gebracht, sehr rasches Einsetzen der Erholung. Schon nach 2 Minuten wieder willkürliche Bewegung.

1 : 750. Nach anfänglich sehr lebhaften Schwimmbewegungen nach 5 Minuten Seitenlage. Nach 1/2 Stunde Reflexlosigkeit. Nach 6 Stunden Atemstillstand.

1 : 1000. Nach 25 Minuten unvollkommene Seitenlage. Kein Verschwinden der Reflexe.

Die Salze, insbesonders das schwefels. Salz verhalten sich insofern anders, als die Säurewirkung hiebei eine Rolle spielt. Selbst in Lösungen von 1 : 2000 sieht man nach 4 Stunden deutliche Trübung der Epithelien der Kiemen, sowie auch der Schuppen. Die Tiere gehen, wenn man sie nach dieser Zeit in frisches Wasser setzt, zu Grunde. Lösungen von 1 : 4000 sind ohne sichtbare Wirkung.

Chinolin 1 : 8000. Nach einigen Sekunden Seitenlage. Nach 2–3 Minuten Erlöschen der Reflexe. Nach 1/2 Stunde Sistierung der Atmung. Selbst wenn dieselbe einige Minuten stille stand, erholten sich die Tiere, in frisches Wasser gebracht, sehr rasch. Nach 2 Minuten wieder Reflexempfindlichkeit, nach 4 Min. willkürliche Bewegungen.

Chinolin in Form des schwefelsauren Salzes verhält sich ebenso.

1 : 12000. Nach 5 Minuten steht der Fisch stille. Nach weiteren 10 Minuten nimmt er Seitenlage an. 1 : 14000. Ohne sichtbaren Einfluss.

Wir wenden uns nun den Versuchen an **Warmblütern** zu :

Injiziert man *Mäusen* die für Frösche toxische Dosis (0,4 gr. pro Kilo Körpergewicht) subkutan, so stellt sich bald ein Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit ein :

Schon durch blosse Berührung des Tieres zittert der ganze Körper. Der Schwanz wird steif gehalten. Die Atmung verlangsamt sich (Sinken der Athemzüge von 112 in der Minute auf 74) und sehr bald wird die Seitenlage angenommen.

Es folgt geringer Trismus und vermehrter Speichelfluss. Die Reflexe jedoch sind erhalten. Erst nach ungefähr 20 Minuten erlöschen auch sie

und zwar wiederum die der vorderen Extremitäten später als die der hinteren. Elektrische Reizung des N. ischiadicus löst prompt Reaktion aus. Die Atmung wird noch verlangsamter (60) und ist sehr oberflächlich. Doch erholen sich die Tiere öfters wieder und am nächsten Tage ist ausser einer gewissen Trägheit nichts Abnormes mehr wahrzunehmen.

Subkutan vergiftete *Meerschweinchen* und *Kaninchen* zeigen das gleiche Vergiftungsbild.

Intravenöse Injektionen rufen die geschilderten Erscheinungen durch viel kleinere Substanzmengen hervor.

Ein Kaninchen von 1700 gr. erhält 0,07 gr. pro Kilo Körpergewicht; sehr bald hören die willkürlichen Bewegungen auf; die Atmung ist flach und langsam; doch sind Reflexe, wenn auch abgeschwächt, noch vorhanden. Bei erneuter Injektion von 0,03 gr. erlischt allmählich die reflektorische Erregbarkeit der hinteren, dann der vorderen Extremitäten, die Atmung ist verlangsamt und angestrengt; zuweilen tritt das CHEYNE-STOKES'sche Phänomen auf. Zn einem eigentümlichen Zittern an Nase und Mund (eine Art Trismus) gesellen sich Speichelfluss und Tränensekretion. In beiden Sekreten findet sich Akridin, zuweilen auch Spuren von Blut. Unter Zurückgehen dieser Vergiftungssymptome erholt sich das Tier und erscheint am nächsten Tage normal. Doch ist eine bestimmte Schädigung zurückgeblieben; denn eine intravenöse Injektion von 5 c.c. einer 10 %-Lösung (= 0,03 pro kilo Tier) ruft sofortigen Tod durch Atemstillstand hervor. Die für Kaninchen tötliche Dosis liegt bei einmaliger intravenöser Injektion bei 0,09 gr.

Bei *intravenöser Injektion sehr kleiner Mengen* Akridins sieht man, wenn Atmung und Blutdruck graphisch aufgezeichnet werden, eine anfängliche, rasch vorübergehende *Erregung der Atmung*, wobei Frequenz wie Intensität gesteigert sind, und eine ebenfalls rasch vorübergehende *Steigerung des Blutdruckes*.

Kaninchen, 2500 gr. schwer, erhält intravenös 1 %-Lösung salzsauren Akridins. Trachea war mit Schreibkapsel und Luftvorlage, Carotis mit Quecksilbermanometer verbunden.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg	Puls	Respiration	Respirationshöhe	Bemerkungen
2 h. 10'	84	234	60	9,5	Injektion von 2 c.c.
2 h. 15'	110	222	162	16,5	
2 h. 19'	87	210	78	9,5	»
2 h. 20'	110	222	144	15,0	
2 h. 22'	100	186	79	9,6	



Bei *intravenöser Injektion grösserer Mengen* fällt insbesonders die Intensität der Atmung rasch ab und es tritt der *Atemstillstand* zu einer Zeit ein, wo an den Zirculationsorganen noch keine wesentliche Beeinflussung wahrzunehmen ist. Wird die Atmung ungenügend, so treten in Folge der Kohlensäureanhäufung Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung (Vaguspulse) ein. Bei künstlicher Respiration verschwinden beide. Eine sehr auffallende Erscheinung ist es, dass, wenn die reflektorische Erregbarkeit der Extremitäten und der Cornea erloschen ist, von der Haut aus noch reflektorisch eine Blutdrucksteigerung hervorgerufen werden kann. Bei noch fortgesetzter Akridininjektion sinkt allmählich der Blutdruck immer weiter. Da er durch Kompression der Aorta über die Norm zu heben ist, wird dieses Absinken grösstenteils auf Gefässdilatation beruhen.

Kaninchen 3400 gr. schwer erhält intravenös 1 % salzsaure Akridinlösung. Versuchsanordnung wie vorher.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg	Puls	Respiration	Respirationshöhe	Bemerkungen
2 h. 25′	82	240	96	8,5	
2 h, 26′					Intravenöse Injektion von 11 c.c.
2 h. 40′	80	210	82	6,5	
2 h. 41′					» » » 10 c.c.
2 h. 50′	97	208	80	6,0	Bereits ungenügende Atmung.
2 h. 51′	108	168	72	3,0	
3 h. 00′	124	141			Künstliche Atmung. Augenreflexe erloschen. Hautreflexe vorhanden.
3 h. 19′	56	192			
3 h. 20′					Injektion von 5 c.c.
3 h, 22′	24	210			Bei Kompression der Aorta steigt der Blutdruck auf 88 mm. Hg. — Versuch wurde abgebrochen.

Es erübrigt uns noch, auf die bei einigen Tieren nach Aufhören der willkürlichen Bewegungen zugleich mit dem *Speichel und Thränenfluss* einsetzende *Häufigkeit der Harnentleerung* einzugehen.

Letztere könnte ihre Ursache in Einwirkung auf die Blase selbst haben oder in einer stark einsetzenden Diurese bestehen. Um diese Frage entscheiden zu können, wurden diuretische Versuche in der Weise angestellt, dass in einigen Versuchen in die freigelegte Harnblase eine mit Ausbuchtung versehene Glaskanüle eingebunden wurde, in die der aus den Ureteren kommende Harn direkt einfloss, in anderen in die Ureteren selbst die Kanülen eingeführt wurden.

Kaninchen, 1700 gr. schwer, erhält subkutan eine 2 %-Lösung salzs. Akridins. In den Ureteren liegen Kanülen. Alle 5 Minuten wird Harnmenge und Reaktion des Harnes bestmmt.

Zeit	Menge	Reaktion	Bemerkungen
3 h. 15'	0,3	alkal.	
3 h. 30'	0,2	»	2 c.c. werden injiziert.
3 h. 45'	0,3	»	5 » » »
4 h. 00'	0,2	»	2,5 » » »
4 h. 15'	0,2	neutral	
4 h. 30'	0,1	schwach sauer	Urin fluoresziert blau. Ist sehr dunkel.
4 h. 45'	1,1	sauer	» » sehr intensiv bei Verdünnung.
5 h. 00'	10,1	»	
5 h. 15'	10,0	»	
5 h. 30'	3,8	»	
5 h. 45'	3,0	»	
6 h. 00'	1,0	»	

Es zeigte sich, dass in der Tat eine *Diurese* eintritt. Hiebei verändert der *Harn* auch seine Reaktion und *wird sauer.*

Doch scheint die Diurese nicht in dem Masse einzutreten, dass aus ihr allein die häufige Harnentleerung mit Akridin injizierter Kaninchen sich erklären lässt.

Bei intravenösen Injektionen von 0,06—0,07 pro Kilo Körpergewicht ist der Harn eiweissfrei. Werden aber höhere Dosen (über 0,08) eingeführt, so erscheint Eiweiss. Die Tiere gehen dann, obwohl anscheinend Erholung von der Injektion eingetreten ist, am 3. oder 4. Tag häufig an Nephritis zu Grunde.

Werden die injizierten Tiere einige Stunden nach subkutaner Injektion getötet, so ist die Fluoreszenz im Serum sehr gering; sie ist blau und rührt wohl von der freien Base her. Ebenso zeigen alle Organe, inbesonders aber Leber und Milz, in Wasser gelegt blaue Fluoreszenz. Sehr intensiv ist die Fluoreszenz der Galle. Es scheint somit die Leber an der *Ausscheidung des Akridins* neben der Niere wesentlich beteiligt zu sein.

Die Ausscheidung durch die Niere erfolgt in Form einer fluoreszierenden Substanz. Doch ist dieselbe nach den Untersuchungen von Führer (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 51, p. 391) nicht unverändertes Akridin, sondern ein Oxydationsprodukt gepaart mit Schwefelsäure. Die Frage, ob Akridin analog dem Pyridin im Organismus nicht doch eine vorübergehende Methylierung erleidet, bleibt offen. Die Methylierung des Pyridins hat His (24) gefunden. Die Ausscheidung im Harne erfolgt als

Methylpyridinammoniumhydroxyd. Diese eigenartige Synthese scheint aber selbst in der Pyridingruppe isoliert dazustehen. Sie fehlt bei Hydropyridin (Piperidin) und Methylpyridin (Picolin) [Versuche von R. COHN (25)]. Im Gegensatz zu Pyridin sind die Chinolinderivate sehr leicht zerstörbar. R. COHN (26) fand nach Fütterung von Chinaldin (α-Methylchinolin), *o*-Methylchinolin und *p*-Methylchinoldin nur Spuren von Chinolin im Harne wieder.

Alle bisher geschilderten Versuche an Warm- und Kaltblütern sind im zerstreuten Tageslichte angestellt worden; es drängt sich daher die Frage auf, ob nicht ein Teil der Vergiftungserscheinungen als photodynamische Wirkung aufgefasst werden muss.

In engem Zusammenhange mit dieser Frage steht auch die, ob durch subkutane oder intravenöse Injektionen ein Organismus als ganzer durch Licht im Sinne der Photodynamie beeinflusst werden kann. Schon RAAB trat dieser Frage in seiner 2. Abhandlung (27) über photodynamische Erscheinungen näher. Er fand, dass bei subkutanen Injektionen verschiedener fluoreszierender Körper an Mäusen die Vergiftungerscheinungen sowie auch die letale Dosis die gleichen waren, ob die Versuche im Dunkeln angestellt wurden oder im Lichte. Nur an den Ohren der mit 0,2—0,4 c.c. einer 2 °/₀-Lösung von Eosin injizierten Mäuse traten im Sonnenlichte unter Vorschaltung von 7 °/₀ Eisensulfat zur Ausschaltung der Wärmestrahlen umschriebene Nekrosen auf, die im Dunkeln fehlten und als photodynamische Wirkung aufzufassen sind. Schon aus RAAB's Beobachtungen konnten wir schliessen, dass die im zerstreuten Tageslichte angestellten Versuche dieselben Resultate lieferten als wären sie in der Dunkelkammer gemacht. Zahlreiche im Dunkeln gemachte Versuche an Mäusen und Meerschweinchen bestätigten diese Annahme.

Nur an Fischen liess sich ein Unterschied wahrnehmen. Derselbe war nur quantitativer Natur. Der Tod erfolgte im Lichte stets rascher als im Dunkeln.

In Lösung von 0,004 gr. salzsaurem Akridin in 500 c.c. Brunnenwasser nahmen die Fische (Rhodeus amarus) in sehr hellem, zerstreuten Licht nach 15 Minuten Seitenlage an. Nach 3 1/2 Stunden waren sie reflexlos. Kiemenbewegungen sind sehr selten, alle 2—3 Minuten eine Atmung. In frisches Wasser gebracht bessert sich die Atmung. Die Reflexe kehren wieder; doch geht das Tier nach weiteren 5 Stunden zu Grunde. An den Flossen hängen zahlreiche abgestossene Epithelien.

Im Dunkeln trat nach 3/4 Stunden die Seitenlagerung ein. Zum Aufhören der Reflexe kommt es selbst nach 10 Stunden nicht.

In Lösungen von 0,003 gr. in 500 c.c. Brunnenwasser kam im Lichte die Seitenlage nach 2 Stunden, im Dunkeln erst nach 3 1/2 Stunden.

In höheren Konzentrationen als die hier angegebenen treten die Unterschiede weniger deutlich hervor.

Es ist somit nur bei Fischen eine photodynamische Beeinflussung höherer Organismen im ganzen wahrzunehmen.

Zum Schlusse möchten wir noch über Versuche referieren, die P. DANIELSOHN (28) auf Veranlassung v. TAPPEINERS im hiesigen Institute gemacht hat. Er hat eine Reihe von *Akridinderivaten auf Paramaecien im Lichte* untersucht; seine Ergebnisse sind folgende :

In Lösungen von 1 : 1000 tötet Paramaecien :

	bei hellem Lichte nach Minuten	bei trüb m Lichte nach Minuten
Chininum sulf. . .	120	135
Akridinum hydrochl. .	18	40
Phosphin	4—5	10
γ-Phenylakridin . .	20	50
γ-Methylakridin . .	5	21
Benzoflavin	3	5
Akridinorange . . .	10	40
Rheonin	11	35
Akridingelb . . .	2	3

Es wirkt somit Akridin viel stärker als Chinin. Von den Akridinderivaten wirkten am intensivsten die Methylverbindungen. Es könnte den Anschein erwecken, als wäre die Wirkung dann am meisten gesteigert, wenn die Methylierung an den beiden Seitenringen stattfindet, so beim Akridingelb

$$NH_2CH_3C_6H_2 < {N \atop CH} > C_6H_2CH_3NH_2$$

und beim Benzoflavin

$$NH_2CH_3C_6H_2 < {N \atop CC_6H_5} > C_6H_2CH_3NH_2$$

dagegen geringer ist, wenn das Methyl am Pyridinkerne sitzt, so beim Methylakridin

$$C_6H_4 < {N \atop CCH_3} > C_6H_4$$

Doch wird die stärkere Wirkung bei Akridingelb und Benzoflavin vielmehr mit den Amidogruppen zusammenhängen. Denn auch das Phosphin (Amido-phenyl-amidoakridin)

$$C_6H_4 < {N \atop CC_6H_4NH_2} > C_6H_3NH_2$$

wirkt viel intensiver als das Akridin. Dies muss mit den NH_2-Gruppen in



Zusammenhang gebracht werden, da die Einführung der Phenylgruppen, bei anderen Akridinderivaten ohne Belang ist. So wirkt das schon besprochene Benzoflavin ähnlich dem Akridingelb, das γ-Phenylakridin

$$C_6H_4 < \begin{matrix} N \\ CC_6H_5 \end{matrix} > C_6H_4$$

ähnlich dem Akridin.

Für die steigernde Wirkung durch Methylierung sprechen auch die von v. TAPPEINER gemachten Versuche mit Phosphin und den ein- und zweifach methylierten Phosphinen (29). Sie waren der Ausgangspunkt zu den Arbeiten von GRETE und DANIELSOHN. Paramaecien starben in Lösungen von Phosphin

$$C_6H_4 < \begin{matrix} N \\ CC_6H_4NH_2 \end{matrix} > C_6H_3NH_2$$

1 : 1000 nach 5 Minuten im Lichte, in Lösungen von Methylphosphin

$$C_6H_3CH_3 < \begin{matrix} N \\ CC_6H_4NH_2 \end{matrix} > C_6H_3NH_2$$

und Dimethylphosphin

$$C_6H_3CH_3 < \begin{matrix} N \\ CC_6H_4NH_2 \end{matrix} > C_6H_2NH_2CH_3$$

gleicher Konzentration in 1 Minute im Lichte.

Die Einführung der zweiten Methylgruppe ist als für die Stärke der Wirkung ohne Belang.

Aus diesen angestellten Schlüssen über Zusammenhang von Konstitution und Wirkung (auf Paramaecien) dürfen Verallgemeinerungen nicht gezogen werden. Sie beziehen sich nur auf Akridinderivate und sollen als Hypothesen gelten.

Die im Anfange gestellte Frage über die Verwendbarkeit von Akridin zur therapeutischen Ausnutzung der photodynamischen Wirkungen wollen wir dahin beantworten, dass der äusserlichen Verwendung der starke Reiz im Wege steht. Subkutan kann salzsaures Akridin in 1 °/₀-Lösungen unbeanstandet verabreicht werden. Es ist aber zu betonen, dass der Körper immerhin giftig ist und dass seine toxische Dosis sehr nahe der letalen liegt.

Literatur.

(1) v. TAPPEINER : *Ueber die Wirkung von Chininderivaten und Phosphin auf niedere Organismen.* Münchener med. Wochenschr., N° 1, 1896.

(2) C. BINZ : Centralblatt f. d. Med. Wissenschaften und Arch. f. mikroscop. Anatomie, 1867.



(3) G. GRETE : *Ueber die Wirkung verschiedener Chininderivate auf Infusorien.* Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, Bd. LVI, p. 189. (Aus dem Münchener pharmakolog. Inst.)

(4) O. RAAB : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Paramaecien.* Zeitschr. für Biologie, Bd. 39, N. F° 91, p. 524. (Aus dem Münchener pharmakolog. Inst.)

(5) R. JACOBSON : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Flimmerepithel.* Inaug.-Dissert. München. (Aus dem Münch. pharmakolog. Inst.)

(6) H. v. TAPPEINER u. A. JODLBAUER : *Ueber die Wirkung der photodynamischen Stoffe auf Protozoen und Encyme.* Deutsche Archiv f. klin. Med., Bd. 80, 1904, p. 427. Weiter :

v. TAPPEINER : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusorien.* Münchener med. Wochenschr., 1900, N° 1.

LEDOUX-LEBARD : *Action de la lumière sur la toxicité de l'éosine.* Annales de l'Institut Pasteur, p. 593.

(7) H. VON TAPPEINER : *Zur Kenntnis der lichtwirkenden Stoffe.* Deutsch. med. Wochenschr., N° 16, 1904.

(8) SACHAROFF und SACHS : *Ueber die hämolytische Wirkung der photodynamischen Stoffe.* Münchener med. Wochenschr., 1905, N° 7. Ferner :

H. PFEIFFER : *Ueber die Wirkung des Lichtes auf Eosin-Blutgemische.* Wiener klin. Wochenschr. N° 9, 1905.

H. PFEIFFER : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf normales Serum und rote Blutkörperchen.* Wiener klin. Wochenschr., N° 13, 1905.

(9) A. JODLBAUER u. H. VON TAPPEINER : *Ueber die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Bakterien.*

(10) E. STARK : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Diastase.* Inaug.-Dissertation. München, 1903. Ferner :

F. LIEBL : *Weitere Untersuchungen über die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Diastase.* Inaug.-Dissertation. München, 1905.

(11) O. TILLMETZ : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf den Invertierungsprozess.* Inaug.-Dissertation. München, 1903.

(12) F. REHM : *Ueber die Einwirkung fluorescierender Stoffe auf Papain.* Inaug.-Dissertation. München, 1903.

(13) H. RIEGNER : *Ueber die Wirkung photodynamischer Substanzen auf Labferment.* Inaug.-Dissert., München, 1904. Ferner :

W. QUIRING : *Weitere Untersuchungen etc.* Inaug.-Dissert. München, 1905.

(14) H. VON TAPPEINER : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Fermente und Toxine.* Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch., 1903, p. 3035.

(15) H. VON TAPPEINER und A. JODLBAUER : *Ueber die Wirkung fluorescierender*



Stoffe auf Diphterietoxin und Tetanustoxin. Münch med. Wochenschr., 1904, N° 17.

(16) L. LICHTWITZ : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe (des Eosins) auf normale und hämolytische Sera.* Münchener med. Wochenschrift, 1904, N° 36.

(17) P. FLEISCHMANN : *Die bei der Präcipitation beteiligten Substanzen in ihrem Verhalten gegenüber photodynamischer Stoffen.*

(18) H. VON TAPPEINER : *Ueber die Wirkung der photodynamischen Substanzen.* Verhandlungen des XXI Kongresses der innere Medizin. Weiter :

A. JESIONEK u. H. v. TAPPEINER : *Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluorescierenden Stoffen.* Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 82, p. 232.

A. JESIONEK : *Lichttherapie* nach Prof. v. TAPPEINER. Münch. med. Wochenschr., 1904, p. 825, 965, 1012.

(19) R. BÖHM : *Einige Beobachtungen über dic Nervenendwirkung des Curarins.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol.. Bd. 35, p. 16.

(20) C. G. SANTESSON : *Versuche über die Nervenendwirkung methylierter Pyridin-, Chinolin-, Isochinolin- und Thallinverbindungen.* Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 35, p. 23.

(21) J. TILLIE : *Ueber die Wirkungen des Curare und seiner Alkaloide.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 27, p. 1.

(22) E. HARNACK u. H, MEYER : *Untersuchungen über die Wirkungen der Jaborandi-Alkaloide.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 12, p. 394.

(23) E. OVERTON : *Studien über die Narkose zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie.* Jena, 1901.

(24) W. HIS : *Ueber das Stoffwechselprodukt des Pyridins.* Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 22, p. 253.

(25) R. COHN : *Ueber das Verhalten einiger Pyridin- und Naphtalinderivate im tierischen Stoffwechsel.* Zeitschr. f. physiolog. Chem., 18, p. 112

(26) R. COHN : *Ueber das Verhalten einiger Chinolinderivate im tierischen Organismus.* Zeitschr. f. physiol. Chem., 20, p. 219.

(27) O. RAAB : *Weitere Untersuchungen über die Wirkung fluorescierender Stoffe.* Zeitschr. f. Biologie, 44, p. 16.

(28) P. DANIELSOHN : *Ueber die Einwirkung verschiedener Akridinderivate auf Infusorien.* Inaug.-Dissert., München, 1899.

(29) H. VON TAPPEINER : *Ueber die Wirkung der Phenylchinoline und Phosphine auf niedere Organismen.* Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 57, p. 370.



Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien. (Vorstand Prof. Dr Rich. Paltauf.)

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Butter- u. der Essigsäure mit Rücksicht auf ihre Bedeutung für die menschliche Zirrhose

von

Dr GEORG JOANNOVICS,
Privatdozent u. Assistent am Institute.

Einen wesentlichen Fortschritt in der Erforschung der Pathogenese und der Aetiologie der menschlichen Leberzirrhose schienen die Untersuchungen und Beobachtungen von Boix zu bedeuten, welcher die in der französischen Schule vorbereitete Auffassung über das Zustandekommen und das Wesen dieser Krankheit durch neue Momente zu stützen suchte. Die immer festere Wurzeln fassende Anschauung, dass die Zirrhose des Menschen mit der Resorption enterogener Gifte in Folge Störungen der Verdauung in engstem Zusammenhange stehe, glaubte Boix auch durch den Tierversuch erweisen zu können. Auf Grund klinischer Erfahrung gelang es ihm bei einer grossen Zahl menschlicher Zirrhosen eine Läsion des Magens nachzuweisen, welche in einer Dilatation desselben mit veränderter Sekretion besteht. Infolge dieser Schädigung, welche nach Boix als die primäre aufzufassen ist, kommt es zur Bildung von abnormen Zersetsungsprodukten in dem stagnierenden Mageninhalte, welche resorbiert ihre schädigende Wirkung auf die Leber ausüben und so zur Entwickelung zirrhotischer Veränderungen in der Leber Veranlassung geben. Diese primäre Magenerkrankung ist nach Boix teils Folge der wiederholten Ueberfüllung des Magens bei übermässigem Alkoholgenuss, teils ist sie durch eine ererbte Disposition vorbereitet, welche mit der uratischen

Diathese in mannigfacher Beziehung steht. Durch diese Annahme gelang es denn BOIX, einerseits den Zusammenhang zwischen übermässigem Alkoholgenuss und Zirrhose aufrecht zu erhalten und die negativen Resultate, experimentell durch Einverleibung von Alkohol per os beim Tiere zirrhotische Leberveränderungen zu erzeugen, auch erklären zu können, und andererseits auch alle die zahlreichen Fälle lange getragener Magenerkrankungen mit Dilatation und Dyspepsie ohne Läsionen der Leber zu verstehen.

Durch Untersuchung des Mageninhaltes zirrhotischer Individuen konnte BOIX das Vorhandensein einer ganzen Reihe chemischer Verbindungen feststellen, welche normaler Weise nicht vorkommen, und, indem er die Wirkung dieser Substanzen durch Verabreichung mit der Nahrung an Tieren verfolgte, versuchte er, ihre Bedeutung für das Zustandekommen der Zirrhose nachzuweisen. So bilden sich namentlich unter der Mitwirkung von Bakterien verschiedene organische Säuren im stagnierenden Mageninhalte des Zirrhotikers. Unter diesen ist wieder die Buttersäure diejenige, welche nach seinen experimentellen Untersuchungen die schwersten Veränderungen in der Leber des Kaninchens zu setzen vermag. Sie entsprechen am besten der atrophischen Form der menschlichen Zirrhose. Weniger wirksam sind Essigsäure, dann die Milch- und Valeriansäure.

Die Zirrhose, welche durch diese Säuren in verschiedenen Graden in der Tierleber hervorgerufen wird, fasst BOIX gleichzeitig als eine venöse und eine biliäre auf. Den Mechanismus der erzeugten Leberveränderungen stellt er sich so vor, dass die durch die Vena portae zugeführten Säuren zunächst von den Leberzellen verarbeitet werden. Sind diese durch die Giftwirkung geschädigt, gelangen die Säuren als solche in die Gallenwege selbst und verursachen hier eine absteigende Angiocholitis. Die Abbildungen, welche BOIX von seinen Experimenten mit Acidum butyricum gibt, zeigen eine ganz mächtige Entwickelung des interazinösen Bindegewebes, welches, an zahlreichen Stellen sklerosiert, gewucherte Gallengänge in sich schliesst.

Ausser den erwähnten Säuren untersuchte BOIX noch die Wirkung von Azeton, Aldehyd und Oxalsäure bezüglich ihrer Wirkung auf die Tierleber. Nach Verabreichung von Azeton sah er eine mässige Degeneration der Parenchymzellen der Leber und eine Anhäufung von Rundzellen um die Pfortader auftreten. Auch der Aldehyd wirkt als ein Gift für die Leberzelle und verursacht eine geringe Vermehrung des periportalen Bindegewebes. Die Oxalsäure führt zu einer intensiven Entzündung des Magendarmtraktus, an welche sich eine aszendierende Cholangitis schliesst. Gleich

dem Azeton ist sie auch ein Gift für das Epithel der Nieren, welches einer schweren parenchymatösen Degeneration anheimfällt.

Für die experimentelle Erzeugung zirrhotischer Veränderungen in der Tierleber kommen daher von diesen organischen Verbindungen nur die Butter-, Essig- und Milchsäure in Betracht. Bei seinen Versuchen brachte Boix dieselben Kaninchen dadurch bei, dass er ihr tägliches Futter mit bestimmten Quantitäten derselben bespritzte. Da sich die Tiere an die Sänre zu gewöhnen schienen, musste er in einzelnen Fällen die tägliche Dosis steigern. Aus den veröffentlichten Protokollen geht hervor, dass Kaninchen auf diese Weise ganz enorme Mengen von Säure im Laufe mehrerer Monate zu sich nehmen könten. So erhielt ein Kaninchen von 1855 gr. in 76 Tagen 52,5 c.c. Acidum butyricum und verlor dabei 36 % seines Gewichtes; ein zweites, 1960 gr. schwer, nimmt in 91 Tagen 102,5 c.c. dieser Säure zu sich; der Gewichtsverlust beträgt 39 %. Von Essigsäure, welche nach Boix weniger schädigend auf die Leber wirkt als die Buttersäure, konnte er auf gleiche Weise einem Kaninchen von 1380 gr. innerhalb 36 Tage 180 c.c. « acide acétique du laboratoire » in täglichen Dosen von 5 c.c. verabreichen. Das Tier, welches zu Anfang des Versuches sogar an Gewicht zunimmt, magert dann rasch ab und stirbt mit einem Gewichtsverlust von 32 %.

Kombiniert er die Säurevergiftung mit einer gleichzeitigen Alkoholvergiftung, so wirken die Säuren merkwürdiger Weise weniger giftig. Ein Kaninchen von 2045 gr. erhält in 344 Tagen 668,5 c.c. Acidum butyricum und die ganz ansehnliche Menge von 6750 c.c. 95 % Alkohol, ohne dabei in der Ernährung zu leiden. Als das Tier getötet wurde wog es 2750 gr. und die Leber zeigte einen gewissen Grad fettig-körniger Degeneration und eine kleinzellige Infiltration um die Portaläste. Der analoge Versuch mit Essigsäure währte nur 23 Tage, innerhalb welcher Zeit 115 c c. « acide acétique du laboratoire » und 230 c.c. 95 % Alkohol verfüttert wurden. Dabei verlor das Tier von seinem ursprünglichen Gewichte von 1960 gr. 24 %. In der Leber fand sich eine Anhäufung von Rundzellen um die Verzweigungen der Pfortader und eine beginnende « dégénération granuleuse » der Leberzellen.

Bei der Durchsicht dieser Versuchsprotokolle fällt zunächst die enorme Menge von Alkohol auf, welche den Tieren verabreicht werden konnte. Dieser Umstand scheint darin seine Erklärung zu finden, dass bei der Art der Verabreichung reichlich Gelegenheit zum Verdunsten des Alkohols geboten war, so dass die tatsächlich eingeführte Menge weit hinter der zum Bespritzen des Futters verwendeten zurückblieb. Ferner

fehlt die Erklärung dafür, dass die gleichzeitige Verfütterung von Säure und Alkohol die Wirkung der Säure auf die Tierleber hemmt, während ja gerade bei der menschlichen Zirrhose der Alkohol für das Zustandekommen der Magenerkrankung neben der angeborenen Disposition eine wesentliche Rolle spielt. Endlich stehen diese Versuche im Widerspruche mit den im gleichen Jahre veröffentlichten Experimenten von MERTENS, dem es gelungen ist, durch Inhalation von Alkohol beim Tiere zirrhotische Leberveränderungen zu erzeugen.

Trotz der eminenten Bedeutung dieser Versuche von BOIX, welche als Stütze für seine so bestechende Theorie dienen, haben dieselben bisher nur eine Wiederholung erfahren. JOSSELINE DE JONG prüfte die Versuche mit Butter- und Essigsäure in gleicher Weise nach und bemüht sich aus den Ergebnissen derselben eine Bestätigung der Befunde von BOIX herauszulesen. Er kann aber doch nicht umhin zuzugestehen, dass die Vermehrung des interazinösen Bindgewebes eine nur spärliche ist. Den weniger eklatanten Ausfall seiner Versuche führt DE JONG darauf zurück, dass er die Dosen der Säure bei der Vergiftung nicht gesteigert hat; auch erstrecken sich seine Experimente nur auf die Dauer von 65—72 Tagen, nach welcher Zeit die Tiere, welche nicht erlegen waren, getötet wurden. Bei Einverleibung von Acidum butyricum konnte JOSSELINE DE JONG in 5 Versuchen einen Gewichtsverlust von 6,6 %—26,2 % feststellen, während in 3 Versuchen mit Essigsäurefütterung derselbe 6,6 %—17,7 % betrug. In einem vierten Versuche nahm das Tier sogar um 150 gr. zu. Die histologische Untersuchung der Leber der Kaninchen, deren Gewicht vor dem Versuche 1500—1800 gr. betrug, ergab eine wenig intensive Hyperplasie des perilobulären Bindegewebes ohne Wucherung der Gallengänge. Die Leberzellen waren zumeist atrophisch.

Die Läsionen der Kaninchenleber bei chronischer Vergiftung mit Essigsäure und Buttersäure konnten somit nach den Versuchen von JOSSELINE DE JONG nicht jenen gleichgesetzt werden, welche man bei der menschlichen Zirrhose zu sehen gewohnt ist. Es fehlt jener charakteristische Umbau des Lebergewebes, auf welchen KRETZ hingewiesen hat, und welcher mit Abbau von Leberparenchym an der Peripherie der Acini mit gleichzeitiger Hypertrophie erhaltenen Leberparenchyms, mit Regeneration von Lebergewebe von den gewucherten Gallengängen her und mit Vermehrung und Wucherung des interstitiellen Bindegewebes einhergeht.

Es handelte sich demnach zunächst festzustellen, ob die Dauer der Vergiftung, welcher JOSSELINE DE JONG seine Versuchstiere unterzog, eine

zu kurze war, und ob auf diese Weise die differenten Resultate der beiden Untersucher zu erklären wären.

Ich habe die Experimente mit den erwähnten beiden Säuren wieder aufgenommen und mich bei deren Einverleibung, um eine exaktere Dosierung zu erzielen, der Schlundsonde bedient, durch welche ich die mit Wasser verdünnte Säure Kaninchen in den Magen einbrachte.

I. Versuche mit Acidum butyricum purissimum.

Versuch I.

Kaninchen, 1630 gr., erhalt eine Dosis von 0,5 gr. Buttersäure. Dieselbe Gabe wird ihm am 4., 7., 9., 14. und 19. Tage wiederholt. Das Tier nimmt dabei an Gewicht stetig ab und wiegt am 19. Tage 1330 gr. Als sich das Körpergewicht am 23. Tage auf 1480 gr. erhoben hatte, steigerte ich die einmalige Gabe auf 1,0 gr. Hierauf sank das Gewicht des Tieres und betrug am 27. Tage 1200 gr., so dass ich auf die ursprüngliche Dosis von 0,5 gr. wieder zurückgriff. Am 32. Tage hatte sich das Tier wieder erholt und ich konnte ihm an diesem und am 86. Tage je 1,0 gr. Acidum butyricum verabreichen. Das Körpergewicht betrug am 33. Tage 1300 gr. und 1250 gr. am 36. Tage. Am 37. Tage erliegt das Tier der Vergiftung, nachdem es in dieser Zeit 6,5 gr. Acidum butyricum erhalten und 23 % seines Körpergewichtes eingebüsst hatte.

Bei der *Obduktion* des abgemagerten Kadavers erscheint die Leber klein, von dunkelbraunrother Farbe, ihre Ränder sind zugeschärft, die Zeichnuug ziemlich gut erhalten. Die Milz ist klein und blass, die Nieren sind ebenfalls blass, ihre Zeichnung namentlich in der Rinde verwaschen.

Bei der *histologischen Untersuchung* der *Leber* präsentieren sich ganz schmale Bälkchen zwischen den erweiterten und gut gefüllten Kapillaren. Dabei ist aber die radiäre Anordnung derselben um die Vena centralis in keiner Weise gestört. Die Leberzellen färben sich sowohl im Kern als auch im Protoplasma distinkt; letzteres erscheint dunkler als unter normalen Verhältnissen, ohne dass eine stärkere Pigmentierung in Karminpräparaten nachzuweisen wäre. Am interstitiellen Bindegewebe findet sich keine Vermehrung der fixen Elemente, keine Einlagerung von Rundzellen und keine Wucherung von Gallengängen. Dasselbe bleibt beschränkt auf die Umgebung grösserer Aeste der Pfortader und grösserer Gallengänge.

Die *Milz* zeigt keine nennenswerte Veränderungen. Die Follikel sind allenthalben deutlich erhalten und im Gewebe der Pulpa begegnet man um grössere Blutgefässe ein ziemlich grobkörniges, gelbbraunes, eisenhaltiges Pigment in spärlicher Menge.

Die schwerste Schädigung weisen die *Nieren* auf. In denselben sind die Epithelien fast durchwegs gequollen und verlegen nahezu alle Lumina der Harnkanälchen. Nicht selten lässt sich in dem zumeist stark körnigen Protoplasma die Einlagerung von feinsten Fettröpfchen nachweisen. Erst in den Sammelröhren, deren Epithelien gut erhalten sind, wird auch das Lumen der Kanälchen wieder sichtbar. Die Kapsel ist von den Schlingen der Glomeruli leicht abgehoben und schliesst einzelne Krümel ein.

Diese 37-tägige Vergiftung mit Buttersäure konnte in der Leber des Kaninchens nur einen leichten Grad von Atrophie des Parenchyms



hervorrufen, in der sonst unveränderten Milz eine geringe Anhäufung eisenhaltigen Pigmentes und endlich in der Niere eine Läsion des Epithels, bestehend in parenchymatöser und fettiger Degeneration.

Versuch II.

Kaninchen, 3600 gr. schwer, erhält als erste Dosis 0,5 gr. Acidum butyricum purissimum. Dieselbe wird gut vertragen, so dass ich am 4. Tage die Gabe auf 1,0 gr. steigern konnte. Diese verabreichte ich dem Tiere nun weiterhin am 8., 19., 23. und 43. Tag. Hiebei zeigt das Körpergewicht eine stetige Abnahme und beträgt am 46. Tage, an welchem das Tier der Vergiftung erlag, 2600 gr. Innerhalb dieser Zeit erhielt denn das Kaninchen 5,5 gr. Acidum butyricum purissimum und verlor dabei 27,7 % seines Körpergewichtes.

Bei der *Obduktion* erscheint die Leber klein und atrophisch, von dunkel braunroter Farbe und mit zugeschärften Rändern. Die Milz ist klein und blass, die Nieren blass und undeutlich gezeichnet.

In den *mikroskopischen Schnitten* der *Leber* fällt die Verschmälerung der Leberzellbalken auf, deren zellge Elemente sich in Protoplasma und Kern deutlich färben. Das interstitielle Bindegewebe ist nicht vermehrt und erscheint nur stellenweise zellreicher durch Einlagerung von Lymphozyten. Im Inhalte der Pfortaderäste sowohl als auch in deren Umgebung begegnet man grösseren mononukleären Zellen, welche in ihrem Zelleib ein ziemlich grobkörniges, eisenhaltiges Pigment führen. In den Acinis selbst sieht man sie auch, doch haben sie hier zumeist eine verzweigte sternförmige Gestalt und liegen zwischen den Leberzellbalken. An den Gallengängen lässt sich keine Veränderung nachweisen.

Das in der Leber gesehene Pigment findet sich in reichlicherer Menge in der sonst unveränderten *Milz* wieder. Auch hier ist es zum grossen Teil in grossen einkernigen Zellen eingeschlossen, welche teils im Gewebe der Pulpa in der Umgebung grösserer Blutgefässe gelegen sind, teils in den Blutgefässen selbst neben weissen und roten Blutkörperchen sich vorfinden.

In der *Niere* sind die degenerativen Veränderungen des Epithels hervorzuheben, durch welche zum grossen Teile das Lumen der Harnkanälchen verschlossen wird. Sie sind teils parenchymatöser und teils fettiger Art.

Dieser Versuch unterscheidet sich nicht wesentlich von dem vorhergehenden, denn in beiden finden sich nach Abmagerung der Tiere unter der Giftwirkung dieselben Veränderungen an den inneren Organen. In diesem zweiten Versuche ist nur der Gehalt an eisenhaltigem Pigment etwas grösser und gestattet den Schluss, dass es in der Milz gebildet wird, und von hier aus durch grosse einkernige Zellen der Leber zugeführt werde.

Versuch III.

Kaninchen, 1980 gr. schwer, erhält am 1., 2. und 4. Tage je 0,5 gr. Acidum butyricum purissimum. Dabei sinkt sein Gewicht auf 1690 gr. Es werden ihm weitere 1/2-grammige Dosen am 5. und 8. Tage verabreicht, worauf das Körpergewicht bis auf 1620 gr. abnimmt. Ich setzte nun die Einführung der Säure durch einen Monat aus, doch



wollte sich das Tier nicht mehr vollständig erholen, denn es wog am 39. Tage noch immer nur 1700 gr. Ich setzte nun die Vergiftung mit der einmaligen Gabe von 0,5 gr. Buttersäure trotzdem fort. Am 42. Tage wog das Tier nur mehr 1590 gr. An diesem Tage erhielt es noch 0,5 gr. der Säure, am 44. Tage 1,0 gr., welche erhöhte Dosis dem Tiere ferner am 49., 52., 55., 58, 60. und 62. Tag verabreicht wurde. Das Tier magerte zusehends ab, und die täglich vorgenommenen Wägungen ergeben ein konstantes Sinken seines Körpergewichtes bis auf 1250 gr. am 65. Tage, dem Tage des Todes des Tieres.

Zur tötlichen Vergiftung bedurfte ich in diesem Versuche 10,5 gr. Acidum butyricum purissimum in einer Zeit von 65 Tagen; der Gewichtsverlust im Verlaufe der Vergiftung betrug 36,8 %.

Die *Obduktion* des hochgradig abgemagerten und anämischen Kadavers zeigt eine kleine, dunkel braunrote, atrophische Leber, eine kleine Milz und blasse Nieren.

Die *histologische Untersuchung* der *Leber* lässt eine auffallende Verschmälerung der Leberzellbalken erkennen. Dieselbe erreicht ihre höchsten Grade im Zentrum der Acini. Die Leberzellen selbst zeigen neben der beträchtlichen Verminderung ihrer Grössendimensionen eine Einlagerung feinster Fettröpfchen, welche in allen Leberzellen sich mehr in der Mitte um den Kern angeordnet finden. Stellenweise erscheint das periportale Bindegewebe zellreicher durch Einwanderung von Leukozyten, doch zeigen die fixen Elemente keine Proliferation. Pigmentführende Zellen in der Leber fehlen ebenso wie Wucherungsvorgänge an den Gallengängen.

Das Pulpagewebe der *Milz* ist zellreicher und dichter, wodurch die zwar erhaltenen Follikel sich nicht so deutlich abheben. Die Trabekeln sind zellarm, mehr fibrös. Eisenhaltiges Pigment findet sich in Gestalt feinerer und gröberer Körnchen eingeschlossen in Zellen und frei im Gewebe der Pulpa in der Umgebung grösserer Blutgefässe.

Die Epithelien der *Nieren* sind vergrössert und gequollen, zeigen parenchymatöse Degeneration; fettige Degeneration betrifft herdweise Gruppen von Harnkanälchen.

Entsprechend der längeren Dauer dieses Experimentes fand sich in der Leber ein höherer Grad von Atrophie des Parenchyms, zu welcher sich auch ein leichter Grad gleichmässiger fettiger Degeneration hinzugesellt. Auch die Milz zeigt vorgeschrittenere Veränderungen in einer Verdichtung des pulpösen Anteiles, während in den Nieren sich die gleichen degenerativen Prozesse der Epithelien entwickelt haben, wie ich sie in den vorausgehenden Versuchen beschrieben habe.

Versuch IV.

Kaninchen, 1950 gr. schwer, wird bis zum 62. Tage in gleicher Weise vergiftet wie das Tier des Versuches III. Vor der einmonatlichen Pause hatte es bis auf 1550 gr. von seinem Gewichte verloren. Doch erholt es sich davon wieder und wiegt am 39. Tage, wo die Vergiftung wieder aufgenommen wurde, 1900 gr. Die fortgesetzte Verabreichung der Säure hat keinen wesentlichen Verlust an Körpergewicht zu folge; es beträgt am 62. Tage 1840 gr. Als das Tier am 66. Tage wieder 1900 gr. wog, erhöhte ich die



einmalige Dosis auf 1,5 gr. Diese erhielt es noch am 69. und 72. Tag. Das Gewicht des Tieres sank nun auf 1730 gr. und stieg am 74. Tage auf 1760 gr.: die Gabe der Säure wurde noch erhöht, sodass das Tier am 74., 79. und 84. Tage je 2,0 gr. Acidum butyricum puriss. erhiellt. Nun sank das Körpergewicht rasch und betrug am 84. Tage nur mehr 1550 gr.; es sank nun unaufhaltsam, auch ohne weitere Einverleibung des Giftes, und betrug am 89. Tage, an welchem das Tier starb, nur mehr 1150 gr.

In diesem Versuchen führten 21,0 gr. Acidum butyricum purissimum eine in 89 Tagen letal endigende Vergiftung des Kaninchens herbei mit einem Gewichtsverluste von 41 %.

Die *Obduktion* ergab gleichfalls eine Verkleinerung und Atrophie der dunkel gefärbten Leber, eine kleine, blasse, ziemlich derbe Milz und blasse Nieren.

Auch *mikroskopisch* sieht man die Zellbalken der *Leber* stark verschmälert, jedoch ohne Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes.

Die Pulpa der *Milz* ist verdichtet und enthält geringe Mengen eisenhaltigen Pigmentes zumeist in Zellen eingeschlossen. Die Epithelien in den *Nieren* sind zumeist parenchymatös degeneriert, herdweise findet sich auch fettige Degeneration.

Dieser Versuch ergab nahezu dieselben Veränderungen, wie in den vorangehenden Experimenten.

Versuch V.

Kaninchen, 2450 gr. schwer, erhält in derselben Weise je 1,0 gr. Acidum butyricum puriss. achtmal und zwar am 1., 4., 24., 48., 59., 88., 115. und 139. Tag. Bis zum 88. Tage nahm das Tier bei der sehr langsam eingeleiteten Vergiftung an Körpergewicht bis zu 2650 gr. zu. Von da ab sank es konstant und konnte trotz noch so vorsichtiger, in längeren Zeiträumen erfolgten Verabreichung der Säure nicht mehr in die Höhe gebracht werden. Das Tier stirbt am 146. Tage 2150 gr. schwer.

In diesem Falle wurden somit 8 gr. Acidum butyr. im Zeitraume von 146 Tagen verfüttert. Die Vergiftung führte zum Tode des Tieres bei einem Gewichtsverlust von nur 8 %.

Die *Obduktion* ergiebt eine nicht nennenswerte Verkleinerung der braunrot gefärbten Leber, eine kleine blutreiche Milz und leicht gelblich verfärbte, blasse Nieren.

Die *histologischen* Veränderungen der *Leber* sind in diesem Falle nicht hochgradig und nicht so in die Augen springend wie in allen früheren Versuchen. Die Verschmälerung der Zellbalken und die Atrophie der Parenchymzellen sind eben noch angedeutet. An einzelnen lässt sich mittelst Osmiumsäure ein leichter Fettgehalt nachweisen. Weder am interstitiellen Bindegewebe noch an den Gallengängen bestehen Veränderungen.

Die *Milz* zeigt im Gegensatze zu allen früheren Versuchen Erweiterung und gute Füllung ihrer Blutgefässe, wodurch das Stroma der Pulpa locker erscheint. Hier findet sich auch eine spärliche Menge von gelbbraunem Pigment, welches deutliche Eisenreaktion gibt.

In den *Nieren* überwiegen transsudative Vorgänge über die degenerativen. Die Kapsel ist von den Glomerulis abgehoben und den Spalt, der so zustande gekommen ist, erfüllen körnig- krümelige Gerinnsel, welche sich auch in erweiterten Harnkanälchen finden. Die Degeneration der Epithelzellen ist spärlich, zum Teil parenchymatöser, zum Teil fettiger Natur.

Dieser Versuch zeigt, dass die verabreichte Menge von Buttersäure in diesem langen Zeitraume zu gering war, um schwerere Läsionen der Leber hervorzurufen. Sie genügte aber, um das Kaninchen tötlich zu vergiften. Unter Abmagerung ging das Tier zugrunde und die schwersten Läsionen finden sich in den Nieren.

Vergleicht man nun die angeführten Versuche mit Acidum butyricum purissimum in Bezug auf die Ergebnisse derselben nach Berechnung der pro Kilo und Tag verabreichten Säuremenge, so ergibt sich, dass im

Versuche	I.	0,1	gr. Buttersäure	einen	Gewichtsverlust	von	23	°/₀.
»	II.	0,033	»	»	»	»	27	»
»	III.	0,08	»	»	»	»	36,8	»
»	IV.	0,117	»	»	»	»	41	»
»	V.	0,0022	»	»	»	»	8	»

bedingten. Es scheinen nach dieser Zusammenstellung gewisse individuelle Unterschiede zu bestehen, so dass im Versuche I. 0, 1 gr. der Säure nur einen Gewichtsverlust von 23 °/₀ bewirken konnte, während in Versuche IV die grössere Gabe von 0,117 gr. durch längere Zeit ertragen wurde, und so ein Gewichtsverlust von 41 °/₀ zu Stande kam. Werden nur geringe Dosen von Buttersäure in Anwendung gebracht, wie im Versuche V, so finden sich fast nur Veränderungen in den Nieren. Erst bei grösseren Dosen stellen sich Veränderungen in der Leber ein, die je nach der Dauer des Versuches und nach gewissen individuellen Verschiedenheiten wechselnden Graden von Atrophie entsprechen, Verschmälerung der Leberzellbalken, Verkleinerung ihrer Elemente, mitunter auch ein leichter Grad von fettiger Degeneration; niemals aber konnte ich jene Veränderungen beobachten, welche der menschlichen Zirrhose entsprechen, und in Abbau von Lebergewebe und in Hypertrophie erhaltener Anteile der Läppchen und in Regeneration von Leberparenchym von den im gewucherten interazinösen Bindegewebe eingeschlossenen proliferierenden Gallengängen aus bestehen müssten. Aus dem Pigmentgehalte der Milz, welcher bei protrahierterem Verlaufe der Vergiftung auch zu einer Vermehrung und Verdichtung der Pulpa führt, kann man eine schädigende Wirkung der Buttersäure auf die roten Blutkörperchen des Kaninchens erschliessen, sodass es in der Milz zu einen vermehrten Zerfall derselben kommt.

Dies die Ergebnisse meiner Befunde im Anschlusse an die Verfütterung von Buttersäure bei Kaninchen, während BOIX dieser Säure von den von ihm untersuchten Substanzen die grösste sklerogene Wirkung auf die Leber zuschreibt. Im folgenden sollen Experimenten wiedergegeben werden, bei denen Essigsäure per Schlundsonde verabreicht wurde. Zur exakteren Dosierung bediente ich mich des Acidum acet. glaciale, das mit Wasser verdünnt wurde.

II. Versuche mit Acidum aceticum glaciale.

Versuch VI.

Kaninchen, 1780 gr. schwer, erhält am 1., 2. und 5. Tag je 0,5 gr. Acidum aceticum glaciale. Dabei nimmt es an Körpergewicht bis auf 1620 gr. ab. Ich liess das Tier sich nun erholen und setzte die Vergiftung mit derselben Einzelgabe am 36. Tage bei einem Köpergewicht von 2000 gr. fort. Diese Dosis konnte ich weiters am 38., 41., 45. und 48. Tag dem Kaninchen geben. Vom 45. auf den 48. Tag nahm es dabei von 1560 gr. auf 1640 gr. zu und wog am 51. Tage schon 1700 gr. Ich steigerte nun die einmalige Gabe auf 1,0 gr. Eisessig. Am Morgen des folgenden Tages war das Tier tot. Das Abdomen was prall gespannt. sämtliche Darmschlingen und der Magen waren von Gasen gebläht; es bestand ein hochgradiger Meteorismus. Die Leber erscheint blass und nicht verkleinert, die Milz ist klein und dunkel, die Nieren blass.

In diesem Versuche führte die auf 1,0 gr. erhöhte Einzelgabe rasch den Tod des Tieres herbei, nachdem es im Ganzen innerhalb 52 Tage 5,0 gr. Acidum aceticum glaciale erhalten hatte. Der Gewichtsverlust beträgt nur 4,4 %.

Histologisch erscheinen die Zellbalken der *Leber* allenthalben breiter, die Leberzellen selbst grösser und in ihren Konturen deutlich. Ihr Protoplasma von stark körnig-fädiger Beschaffenheit schliesst grössere und kleinere helle Räume in sich. Diese nehmen an Grösse gegen die Peripherie der Läppchen zu, und angrenzend an das interlobuläre Bindegewebe finden sich ganz helle geblähte Leberzellen, deren Protoplasma sich auf einzelne färbbare Krümel beschränkt und von einer deutlich tingiblen Zellmembran umschlossen wird. Die zentral gelegenen Kerne färben sich zumeist gut und lassen Kernkörperchen erkennen; oft aber ist ihre Form verändert, sie erscheinen wie geschrumpft vielfach eckig und eingebuchtet. Diese Veränderung der Leberzellen geht mitunter in Nekrose über, denn man sieht an einzelnen Stellen helle mit spärlichen Krümeln erfüllte Gebilde, welche nach Lagerung, Grösse und Konfiguration nur als kernlose Leberzellen anzusprechen sind. Diese Gebilde färben sich mit Osmiumsäure nicht und erscheinen am deutlichsten an Präparaten, die in Alkohol fixirt wurden. Am interstitiellen Bindegewebe sieht man keine Proliferation. nur um grössere Gallengange findet sich mitunter eine Anhäufung von Lymphozyten.

In der blutreichen *Milz* heben sich die Follikel von dem gelockerten Pulpagewebe scharf ab. Sie enthält kein Pigment.

Die *Nieren* lassen eine schwere parenchymatöse Degeneration des Epithels in der



Rinde und in der Pyramide erkennen. Dieselbe führt nicht selten zu Nekrose und Desquamation. Fettige Degeneration lässt sich durch Osmiumsäure in der Niere nicht nachweisen. Die Bowmansche Kapsel ist leicht abgehoben und enthält gleich den Harnkanälchen, deren Lumen zumeist erhalten ist, krümelige, geronnene Massen.

Versuch VII.

Kaninchen, 2400 gr. schwer, wird bis zum 51. Tage in analoger Weise mit Acid. acet. glaciale vergiftet wie das Tier des Versuches VI. Während der einmonatlichen Pause zwischen dem 5. und 36. Tage erholt sich das Tier von seinem Gewichtsverluste nicht und wiegt nur 1700 gr. In der Zeit vom 36. bis zum 51. Tage nimmt es aber trotz Verabreichung von Essigsäure wieder zu. Es scheint auch gegen dieselbe wiederstandsfähiger zu sein als das des Versuches VI, denn ich konnte ihm am 54. und 56. Tage je 1,0 gr. Eisessig einverleiben. An letzterem Tage wog es 2150 gr.; dann sank das Gewicht auf 2050 gr. am 58. Tage und steigt dann wieder nach Verfütterung von 1,0 gr. der Säure bis zum 62. Tage auf 2200 gr. an. Ich erhöhte nun abermals die auf einmal zu verabreichende Menge und gab am 62., 65., 68., 70. und 75. Tag je 1,5 gr. Acidum aceticum glaciale. Dabei büsste das Tier wieder einiges von seinem Körpergewichte ein. Dieses betrug am 80. Tage 1500 gr., und ich wagte es dem Kaninchen an diesem und dem 84. Tage je 2,0 gr. Eisessig einzuverleiben. Als das Gewicht am 90. Tage auf 1650 gr. gesunken war restringierte ich die Dosis der Säure auf 0,5 gr, um am 93. und 97. Tage wieder auf je 1,0 gr. anzusteigen, nachdem das Tier nun wieder 1850 gr. wog. Ohne weitere Verabreichung von Säure sinkt nun das Körpergewicht stetig ab, und am 121. Tage stirbt das Tier, 1300 gr. schwer.

Während dieser Zeit erhielt denn das Tier im Ganzen 22 gr. Eisessig. Der Gewichtsverlust beträgt 45,8 %.

Das hochgradig abgemagerte Tier zeigt bei der *Obduktion* eine auffallend kleine, dunkel braun-rothe Leber, deren Ränder zugeschärft und verschmälert erscheinen. Die Milz ist klein; die Nieren sind makroskopisch nicht wesentlich verändert.

Bei der *histologischen* Untersuchung der Organe erweist sich eine deutliche Verkleinerung der Acini in der *Leber*. Die Zellbalken erscheinen schmal, die Leberzellen selbst klein, atrophisch in ihren Kernen, im Protoplasma jedoch distinkt gefärbt. Eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes sowie eine Wucherung der Gallengänge lässt sich jedoch nicht nachweisen.

Die *Milz* erscheint auch mikroskopisch normal und enthält kein Pigment.

In der *Niere* sind die Epithelien der Harnkanälchen zum Teil parenchymatös degeneriert; die Glomeruli sind stellenweise auffallend kernreich.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass die Kaninchen gegen die Vergiftung mit Eisessig eine verschiedene Empfänglichkeit zeigen. Denn wiewohl dieses Tier zu Anfang des Experimentee in gleicher Weise behandelt wurde, wie das des vorangehenden Versuches, so ertrug es die gesteigerte Gabe der Säure von 1,0 gr. ganz gut, aut welche Dosis das andere Tier akut einging. Sei es nun, dass man eine erhöhte Widerstands-



fähigkeit dieses Kaninchens oder eine raschere Gewöhnung desselben an Essigsäure annimmt, ich konnte nicht nur diese grössere Gabe eine Zeit lang fortgeben, sondern ich konnte sie noch auf das Doppelte steigern, bis endlich eine solche Schädigung des Organismus eingetreten war, dass dieselbe unaufhaltsam zum Tode führte, obwohl gegen Ende des Versuches jede Verabreichung des Giftes eingestellt worden war. 24 Tage vor dem Tode war die letzte Essigsäuregabe verfüttert worden, die festgestellten Organläsionen erscheinen in diesem Falle als Folge einer chronischen Vergiftung und unterscheiden sich ganz wesentlich von den akuten Veränderungen im Experimente VI. Es fehlen die schweren degenerativen Läsionen der Leberzellen; dieselben erscheinen nur atrophiert und dadurch nähert sich dieses Bild der chronischen Vergiftung mit *Buttersäure*, zumal auch in den Nieren Degeneration der Epithelzellen sich nachweisen lässt, die allerdings weniger hochgradig ist als bei Buttersäurewirkung und ausschliesslich parenchymatöser Art ist

Versuch VIII.

Kaninchen, 2700 gr. schwer, erhält am 1., 3., 7., 18., 22. und 24. Tage je 0,5 gr. Acidum aceticum glaciale und nimmt dabei bis auf 2100 gr. ab. Nun wird dem Tiere zur Erholung eine längere Pause gegönnt. Am 69. Tage wiegt das Tier 2500 gr. Die fortgesetzte Verabreichung der gleichen Einzeldosis an diesem, am 80., 99., 113., 126., 139., 150., 179. und 196. Tage bewirkt neuerliche Abname des Körpergewichtes; am 199. Tage stirbt das Tier, 2200 gr. schwer.

Ausser den Veränderungen an der Leber, welche in einer Verkleinerung des Organes mit Zuschärfung seiner Ränder bestehen, finden sich in beiden Lungen ausgedehnte bronchopneumonische Herde, welche Erkrankung den frühzeitigen Tod des Tieres bedingte. Es sind daher auch die Zahlen, welche in diesem Versuche angegeben sind, nicht denen in den früheren gleichzusetzen, wo die Tiere nicht einer interkurrenten Erkrankung, sondern der Giftwirkung der Säuren zum Opfer fielen.

Die *histologischen* Veränderungen in der *Leber* bestehen in einer Verkleinerung der Acini, in einer Verschmälerung der Bälckchen und in einer Atrophie der Parenchymzellen. Gleichzeitig erscheinen die Blutgefässe allenthalben erweitert und gut gefüllt. Die Hyperämie betrifft gleichmässig die Verzweigungen der Vena portae und die der Vena hepatica. Eine Vermehrung der interstitiellen Bindegewebes fehlt, desgleichen Wucherung der Gallengänge.

Die etwas vergrösserte *Milz* is blutreich, zeigt jedoch sonst keine Veränderungen.

Auch die *Nieren* sind hyperämisch und zeigen teils degenerative Läsionen des Epithels, teils sprechen körnig, krümelige geronnene Massen im Lumen der Harnkanälchen für eine erhöhte Durchlässigkeit dieses Organes. Wo die Degeneration und Quellung der Epithelzellen höhere Grade erreicht hat, erscheint das Lumen der Tubuli verengt.

Aus den angeführten Versuchen geht demnach hervor, dass sowohl



Buttersäure als Essigsäure in Fällen chronischer Vergiftung beim Kaninchen Veränderungen in der Leber zu erzeugen imstande sind. Dieselben bestehen in einer fortschreitenden Atrophie des Parenchyms und haben in keiner Weise eine Aehnlichkeit mit jenen Befunden, die bei der menschlichen Zirrhose erhoben werden. Es kann daher die intrastomachale Einverleibung dieser Säuren im Tierversuche keine Stütze für die von Boix aufgestellte Hypothese zur Erklärung der Pathogenese der menschlichen Zirrhose abgeben, nach welcher dieselbe sich im Anschlusse an eine Magenerkrankung mit geänderter Verdauung und Bildung abnormaler Zersetzungsprodukte entwickelt. Eine Erklärung für die so wesentlich differenten Befunde meiner Versuche gegenüber den Ergebnissen der Experimente von Boix u. Josseline de Jong wäre in der verschiedenen Art der Einverleibung der Säuren zu suchen. Denn während ich dieselben mit der Schlundsonde direkt in der Magen einbrachte, verfütterten die beiden anderen Autoren die Säuren durch Bespritzen des Tierfutters. Dadurch kommt jedoch die Möglichkeit in Betracht, dass nicht nur weitaus geringere Mengen der Säuren aufgenommen wurden als die Autoren angenommen haben, sondern dass auch die Säuren nicht als solche, sondern als Salze aufgenommen wurden. Man könnte auch daran denken, dass analog wie in den Versuchen von Mertens durch Alkoholinhalation zirrhotische Veränderungen in der Tierleber zu stande kamen, welche nach anderen Methoden der Einbringung des Giftes ausbleiben, eine verschiedene Wirkung je nach dem Modus der Einverleibung auch für die hier besprochenen Säuren etwa bestehen könnte. Diese Annahme würde zwar die Divergenz in den Ergebnissen meiner Versuche und der Experimente der französischen Autoren erklären, für die Hypothese von Boix bezüglich der menschlichen Zirrhose bleibt sie aber immerhin von nur ganz untergeordneter Bedeutung.

INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE. — UNIVERSITÉ DE BRUXELLES.

De l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque pour différencier le colibacille d'avec le bacille typhique.

(Communication préliminaire)

PAR

G. HAENEN,
pharmacien, candidat en médecine.

On admet que le colibacille donne naissance d'une façon à peu près constante à de l'indol dans les cultures en milieu peptoné, tandis que le bacille typhique n'en produit pas dans les mêmes conditions [KITASATO(1)]. Ajoutons cependant que ce dernier point a été contesté par PECKHAM; dans une communication faite en 1897, cet auteur dit avoir constaté la présence de l'indol dans les cultures de bacille d EBERTH en bouillon peptoné privé de toute trace de sucre; de l'avis de PECKHAM, ce fait se présente très rarement(2).

Parmi les méthodes de recherche de l'indol dont on dispose, la seule qui soit d'un emploi courant en bactériologie est la suivante : on se sert d'une culture en bouillon peptoné, ou de préférence en eau peptonée(3).

(1) KITASATO : Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, S. 515, 1889, cité par F. NEUFELD, in Handb. d. path. Mikr. de KOLLE u. WASSERMANN, Bd. II, S. 211, 1903.

(2) PECKHAM : Journ. of exper. Med. 1897, vol. II, p. 549; in Handb. d. path. Mikr. KOLLE, Bd. I, S. 97, 1903.

(3) ESCHERICH u. PFAUNDLER : Handb. d. path. Mikr. 1903, Bd. II, S. 361. — A. BESSON : Technique microb. et séroth. 1904, p. 504.

A 10 centimètres cubes de culture, on ajoute un centimètre cube d'une solution d'acide sulfurique pur, ou mieux encore d'une solution d'acide oxalique, comme le conseille LIEBREICH (1); s'il y a de l'indol, le liquide prendra une teinte variante du rose au rouge. Généralement on obtient déjà cette coloration au bout de 24 heures, mais parfois son apparition est beaucoup plus tardive.

Il arrive parfois que la culture, contenant de l'indol en faible quantité, traitée par le nitrite et l'acide, présente une teinte n'ayant pas toute sa netteté, quelquefois même, il se forme une coloration d'un rouge brun sale qui masque la couleur rouge et pourrait prêter à confusion; dans ce cas, ainsi que certains auteurs, PÖHL (2), MAASSEN (3), LOESENER (4), notamment, le recommandent, on agite la culture avec quelques centimètres cubes d'alcool amylique; après quelques instants de repos, l'alcool amylique se sépare, et prend la teinte caractéristique. Grâce à l'emploi de l'alcool amylique, le procédé par le nitrite et l'acide possède son maximum de sensibilité [ROSENFELD (5)] et permet parfois de déceler la présence de l'indol dans les cultures de colibacille au bout de 6 à 8 heures, mais alors la coloration est fort faible.

En 1901, EHRLICH (6) a décrit une nouvelle réaction colorante de l'urine, basée sur l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque.

L'étude de cette réaction a fait l'objet de nombreux travaux, CLEMENS (7),

$$C^6H^4 \begin{cases} CHO\ (1) \\ N < \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\ (4) \end{cases}$$

---

(1) LIEBREICH : Berl. Klin. Woch. 1893, cité par FRIEDBERGER in Handb. d. path. Mikroorg., 1903, Bd. I, S. 508.

(2) PÖHL : *Ueber einige biologisch-chemische Eigenschaften der Mikroorganismen.* Berichte der chemische Gesellschaft 1886, in Handb. KOLLE, 1903, Bd. II, S. 363. B. coli von ESCHERICH.

(3) MAASSEN : Arb. Kais. Gesund. Amt, 1894, Bd. 9, S. 403, in Handb. KOLLE : *Typhus* von NEUFELD, 1903, Bd. II, S. 211.

(4) LOESENER : *Ueber das Vorkommen von Bakterien mit den Eigenschaften der Typhus-bazillen.* Arb. Kais. Ges. Amt., 1895; in Handb. KOLLE, 1903, Bd. II, S. 363; B. coli von ESCHERICH.

(5) FR. ROSENFELD : *Die Indolbildung beim hungernden Kaninchen.* Beitr. z. chem. Phys. und Path., 1904, Bd. 5, S. 83—94.

(6) P. EHRLICH : *Ueber die Dimethylamidobenzaldehydreaction.* (S. A.). Die medic. Woche, 15 April 1901.

(7) CLEMENS : *Zur* EHRLICH*'schen Dimethylamidobenzaldehydreaction.* Deutsche Arch. f. klin. Med., 1901, Bd. 71, S. 168—174.

von Koziczkowsky (1), K. Z. Villanen (2), Jaffé (3), Simonena (4), etc., et, néanmoins, on n'est pas encore fixé définitivement sur sa valeur clinique; on discute même toujours sur la nature des substances auxquelles est due cette réaction colorante [pour Neubauer (5) ce serait l'urobilinogène, pour Pröscher (6), un corps très voisin de la glucosamine].

Ehrlich a déjà constaté que l'aldéhyde paradiméthylamidobenzoïque donne des matières colorantes avec la phloroglucine, le phénylméthylpyrazolone et l'indol; à cette série s'ajoutent, depuis les travaux de Fr. Müller (7), O. Neubauer (8), A. Schmidt (9), l'acétylglycosamine, l'hémopyrrol, l'urobilinogène et le scatol.

D'autre part, Neubauer et Rohde (10) ont observé qu'en présence d'acides forts les substances albuminoïdes donnent également une matière colorante avec l'aldéhyde d'Ehrlich.

Rohde pense, que c'est le groupement aldéhyde du corps d'Ehrlich, qui, réagissant sur le groupement scatolaminoacétique des matières protéiques [ou indolaminopropionique d'Ellinger (11), tryptophane des auteurs (12)], formerait cette substance colorante.

---

(1) von Koziczkowsky : *Ueber den klinischen Wert der* Ehrlich'*schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion*. Berl. kl. Woch., 1905, S. 1029—1033.

(2) K. Z. Villanen : *La valeur de la réaction diméthylamidobenzaldehyde d'*Ehrlich *et ses rapports avec les autres chromoréactions de l'urine*, 1904, 13 Nov. p. 1539. — Rousski Vratch : *Le médecin russe*, dans Journ. de phys. et path. gén., t. 7, nº 2, p. 426, 1905.

(3) M. Jaffé : *Ueber das Verhalten des Paradiméthylaminobenzaldehyd im tierischen Stoffwechsel*. Zeitschr. f. phys. Ch., Bd. 43, S. 374, 1905.

(4) Simonena : *Contribution à l'étude de la réaction d'*Ehrlich. Gaceta medica Catalena, 15 Oct. 1904.

(5) O. Neubauer : *Ueber die Bedeutung der neuen* Ehrlich'*schen Farbenreaktion*. Münch. Med. Woch., 1903, nº 42, S. 1846.

(6) Pröscher : *Zur Kenntnis der* Ehrlich'*schen Dimethylamidobenzaldeydreaktion*. Zeits. f. phys. Chemie, 1901, Bd. 31, S. 520—526.

(7) Fr. Müller : Zeitschr. f. Biologie, Bd. 42, S. 562, 1904.

(8) Neubauer : L. c.

(9) A. Schmidt : *Ueber den Nachweis und die Bestimmung des Indols in den Fäzes mittels der* Ehrlich'*schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion*. Münch. Med. Woch., 1903, S. 721.

(10) E. Rohde : *Die Farbenreaktionen der Eiweisskörper mit p. Dimtehylaminobenzaldehyd und anderen aromatischen Aldehyden*. Zeitschr. f. phys. Ch., 1905, Bd. 44, S. 161—170.

(11) A. Ellinger : *Die Entstehung der Kynurensäure*. Zeitschr. f. phys. Ch., 1904, Bd. 43, S. 325—337.

(12) Consulter notamment : Nencki : Ber. d. d. chem. Ges. 1896, Bd. 28, S. 560. — F. Hopkins and W. Cole : *A contribution to the chemistry of proteids I. A preliminary Study of a hitherto undescribed Product of Tryptic Digestion*. Journ. of Phys., 1901, t. 27, p. 418. — Freund und Lebach : Ber. d. d. chem. Ges., 1903, Bd. 36, nº 2, S. 308. — Ellinger und Gentzen : Beitr. zur chem. Phys. und Path., 1904, 4. Bd., S. 171.

ROHDE se sert de l'aldéhyde d'EHRLICH pour déterminer la présence de substances albuminoïdes; cette réaction est, d'après lui, très sensible, et peut remplacer celle d'ADAMKIEWICZ.

SCHMIDT(1), BAUMSTARK(2), PLASKUDA(3), EINHORN et HUEBNER(4), ont employé l'aldéhyde d'EHRLICH pour la recherche de l'indol dans les fèces; EINHORN et HUEBNER ont même imaginé un procédé très simple pour doser, à l'aide de cette même aldéhyde, l'indol dans les fèces et l'urine.

La nouvelle réaction d'EHRLICH a reçu jusqu'à présent, comme on voit, de nombreuses applications; mais, à ma connaissance du moins, on ne l'a pas encore utilisée pour la recherche de l'indol en bactériologie.

Les expériences que j'ai entreprises à ce sujet semblent me prouver que l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque pourrait rendre des services dans ce domaine et contribuer à établir la différenciation du colibacille d'avec le bacille typhique.

La technique qui m'a semblé être la meilleure est la suivante : on se sert d'une solution alcoolique à 4 % d'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque et d'un mélange de parties égales d'acide chlorhydrique pur et d'eau distillée; à 10 centim. cubes de culture en bouillon peptoné(5) ou en eau peptonée(6), on ajoute 1 centim. cube de la solution d'aldéhyde, après agitation, on additionne au liquide 2 à 3 centim. cubes de la solution acide, on agite de nouveau; il se produit, à ce moment, lorsqu'il y a de l'indol, une coloration variant du rose au rouge intense. Dès que la coloration a apparu, on agite avec 3 à 4 centim. cubes de chloroforme ou d'alcool amylique et on laisse reposer; après quelques instants, le chloroforme ou l'alcool amylique se sépare et prend une coloration rouge plus ou moins

---

(1) A. SCHMIDT : L. c.

(2) R. BAUMSTARK : *Verwertung der* EHRLICH'*schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion für eine quantitative Indolprobe in den Fäzes nebst Untersuchungen über die Eiweissfäulnis im Darme.* Arch. f. Verdauungskr., Bd. 9, S. 201—218, 1903. — R. BAUMSTARK : *Bestimmungen der Fäulnisprodukte im Urin und in den Fäzes mit Benutzung der* EHRLICH'*schen Aldehydreaktion.* Münch. Med. Woch. 1903, S. 722.

(3) O. PLASKUDA : *Ueber den Nachweis des Indols in den Fäzes mittels der* EHRLICH'*schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion.* Inaug. Dissert., Bonn, 1903.

(4) M. EINHORN und R. HUEBNER : *Kolorimetrische Bestimmung von Indol in Faeces und Harn vermittelst der* EHRLICH'*schen Dimethylaminobenzaldehydreaktion.* Festschrift von SALKOWSKI, 1904.

(5) Préparé d'après la formule décrite dans le Manuel de Bactériologie clinique de M. FUNCK, Bruxelles, 1901, page 12.

(6) D'après la formule de A. BESSON : *Technique microbiologique et sérothérapique,* 1904, p. 504.



intense. Cette matière colorante rouge est également soluble dans la dichlorhydrine et l'épichlorhydrine, ainsi que Ehrlich l'a établi, mais ces dissolvants ne me paraissent pas aussi recommandables.

Les cultures de colibacille donnent toujours cette réaction d'une façon très intense au bout de 14 à 18 heures, que la culture soit faite en bouillon peptoné, ou en eau peptonée.

Lorsque la vitalité de la bactérie est suffisante, on peut déjà obtenir la réaction après 5 à 7 heures de mise en culture; dans ce cas la coloration est plus intense dans les cultures en eau peptonée que dans celles en bouillon peptoné; au contraire, si on fait la réaction entre 14 et 18 heures, l'intensité de la coloration semble être la même dans les deux milieux.

Les cultures des bacilles typhique, paratyphiques Typ. A et Typ. B de Schottmüller, bacillus lactis aërogenes, bacillus typhoïdes Saarbrücken ne donnent jamais cette réaction; c'est-à-dire qu'il ne se forme aucune matière colorante rouge soluble dans le chloroforme ou l'alcool amylique(1).

L'addition de l'aldéhyde d'Ehrlich et de l'acide chlorhydrique à des tubes de bouillon peptoné ne contenant pas de microorganismes peut parfois produire une coloration d'un rouge brun sale, mais alors le chloroforme ou l'alcool amylique ne prend jamais la moindre teinte rose ou rouge.

Cette coloration brunâtre peut aussi survenir dans des cultures de colibacille ou de bacille typhique en bouillon peptoné et peut même parfois masquer la présence de l'indol dans les cultures peu âgées de colibacille; l'emploi du chloroforme ou de l'alcool amylique est indispensable, dans ces cas, pour reconnaître si la culture contient ou non de l'indol, car seule la matière colorante due à l'indol se dissout dans l'alcool amylique ou le chloroforme, en donnant à ces dissolvants une teinte rose ou rouge. Ces colorations brunâtres ne se produisent pas dans les cultures en eau peptonée

La coloration rouge du chloroforme ou de l'alcool amylique augmente en intensité pendant un certain temps, après le début de la réaction.

Le plus souvent, le liquide situé au dessus, si on a employé le chloroforme au-dessous, si on a employé l'alcool amylique, prend, après quelque temps, des teintes variées et plus particulièrement violacées; ces colorations, qui se produisent aussi bien dans les cultures de colibacille que dans celles de bacille typhique, n'ont guère d'importance pour la recherche de l'indol.

---

(1) Toutes les cultures ont été gracieusement mises à ma disposition par MM. Jacqué, assistant à l'Institut de Sérothérapie, et Gengou, assistant à l'Institut Pasteur; qu'ils veuillent bien recevoir ici mes plus vifs remerciments pour leur extrême obligeance.



D'autre part, il peut arriver que dans les cultures de bacille typhique, le chloroforme, incolore d'abord, montre au bout d'un certain temps, une teinte jaune de faible intensité; ce fait n'a non plus pas d'importance.

La présence du bacille typhique dans les cultures de colibacille, n'empêche aucunement la réaction de l'indol au moyen de l'aldéhyde d'EHRLICH, et ne paraît pas avoir d'influence sur la sensibilité de la réaction.

Les cultures doivent être faites en milieu peptoné; en effet, je n'ai jamais pu déceler, même après plusieurs jours, l'indol dans les cultures de colibacille en bouillon non additionné de peptone; d'ailleurs, plusieurs travaux [VOGES et PROSKAUER (1), IDE (2), FERMI (3), TAYLOR (4)], semblent démontrer que le colibacille ne produit jamais d'indol aux dépens des substances albuminoïdes proprement dites.

La présence de glucose, de lactose ou de nitrate dans les cultures de colibacille n'empêche pas la réaction de se faire, contrairement à ce qui a lieu dans la réaction classique de l'indol. [GORINI (5), SMITH (6), PECKHAM (7), SEELIG (8), BIENSTOCK BLEISCH (9)].

Les nitrites, au contraire, même en faible quantité, empêchent la réaction au moyen de l'aldéhyde d'EHRLICH, sans distinction du milieu de culture; mais, si la quantité d'indol est très forte par rapport à celle des nitrites, la coloration apparaît quand même, mais son intensité est affaiblie.

Il est probable, que c'est à cause de la grande proportion des nitrites dans les cultures de vibrion du choléra, que la réaction par l'aldéhyde d'EHRLICH, échoue le plus souvent.

Presque toujours, après un certain temps, il se forme au niveau de la zône de contact du chloroforme ou de l'alcool amylique avec le milieu de

---

(1) VOGES u. PROSKAUER : Zeitsch. f. Hyg. u. Inf., 1898, Bd. 28, S. 20, in Handb. KOLLE, Bd. I, S. 96; 1903. — E. GOTSCHLICH : *Morphol. u. Biol.*

(2) IDE : *Anaérobiose du bacille commun de l'intestin et de quelques autres bactéries.* La Cellule, 1891, in Handb. KOLLE, 1903. Bd. II, S. 361. — ESCHERICH : *Bact. coli.*

(3) FERMI : In Handb. KOLLE, 1903, Bd. II, S. 361.

(4) TAYLOR : *Ueber Eiweissspaltung durch Bacterien.* Zeitschr. f. phys. Ch., 1902, Bd. 36, S. 486—492.

(5) GORINI : Centr. f. Bakter., I, Abt., Bd. 13, S. 791, 1893.

(6) SMITH : Journ. of exper. Med., 1897.

(7) PECKHAM : In ibd.

(8) SEELIG : VIRCHOW's Arch., Bd. 146; in Handb. KOLLE, Bd. I, S. 508, 1903.

(9) BLEISCH : Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14, 1893; in Handb. KOLLE, Bd. I, S. 508, 1903.



culture, une légère précipitation de flocons blanchâtres; ceux-ci apparaissent qu'il y ait ou non de l'indol; ce fait n'a aucune importance.

D'après ROSENFELD (1), la réaction de l'indol, au moyen du nitrite et l'alcool amylique, permettrait de déceler l'indol dans une solution aqueuse à la dilution de 1 : 1,000,000 à 1 : 1,200,000; en se servant de l'aldéhyde d'EHRLICH, on obtient encore, selon cet auteur, une réaction nette, mais à la dilution de 1 : 400,000 à 1 : 500,000 seulement.

Dans les expériences comparatives faites avec des cultures de colibacille, j'ai toujours constaté la présence de l'indol, au bout du même laps de temps, tant au moyen de l'aldéhyde d'EHRLICH, et du chloroforme ou de l'alcool amylique, qu'au moyen du nitrite et de l'alcool amylique; toutefois la teinte obtenue par le premier procédé est plus intense que par le dernier.

En résumé, l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque, d'après la technique proposée, permet de reconnaître la présence de l'indol dans les cultures de colibacille, au plus tard après quinze heures, et bien souvent même beaucoup plus tôt.

Cette nouvelle réaction est, certes, au moins aussi sensible que la réaction classique de l'indol, encore, faut-il, outre le nitrite et l'acide, employer l'alcool amylique.

Je pense donc, que l'emploi de l'aldéhyde d'EHRLICH pour la recherche de l'indol peut rendre des services dans la différenciation du colibacille d'avec le bacille typhique.

Ce réactif me paraît susceptible d'autres applications en bactériologie, par exemple, pour la recherche du scatol; j'ai, en effet, observé que la coloration bleue que ce corps donne avec l'aldéhyde d'EHRLICH peut aussi être produite dans des milieux de culture peptonés, en suivant la technique indiquée pour la recherche de l'indol. Je poursuis des expériences à ce sujet, ainsi que sur la recherche de l'indol dans les cultures de diverses espèces bactériennes.

Je ne puis terminer sans adresser à Monsieur le professeur JACQUES, directeur de l'Institut de thérapeutique, où il m'a été permis de travailler, mes plus vifs remercîments pour les conseils, qu'il a bien voulu me donner au cours de ces expériences.

J'adresse également tous mes remercîments à M. le Dr ZUNZ, et M. le Dr FUNCK, directeur de l'Institut de sérothérapie qui ont bien voulu mettre à ma disposition tous les renseignements bibliographiques nécessaires.

(1) FR. ROSENFELD : l. c.



Aus dem pharmakologischen Institut München.
Direktor : Prof. H. v. Tappeiner.

Ueber die Wirkungen von Fluoreszeïn und Fluoreszeïn-Derivaten im Lichte und im Dunkeln.

von

A. JODLBAUER und G. BUSCK.

Beim Versuche einer therapeutischen Verwendung der photodynamischen Wirkung fluoreszierender Stoffe bei Hauterkrankungen (Literatur über Photodynamie siehe vorhergehende Abhandlung über Akridin) wurden von Professor v. Tappeiner in erster Linie Körper aus der Fluoreszeïnreihe, insbesondere das Eosin und das Erythrosin, ins Auge gefasst, da dieselben auf Zellen wie auch auf Enzyme und Toxine sehr stark photodynamisch wirken und ihrer Anwendung nichts im Wege zu stehen schien, da sie in den Handbüchern der Toxikologie schlechtweg als ungiftig bezeichnet werden. Weitere Angaben konnten wir nicht finden. Es schien uns aber notwendig in Verfolgung der photodynamischen Wirkungen im Organismus über die *Giftigkeit dieser Stoffe,* ihr *Verweilen im Blute,* ihre *Ausscheidung* u. s. w. näheres zu erfahren. Wir haben in dieser Richtung Versuche angestellt und wollen in Folgendem darüber berichten. Eine kurze chemische Betrachtung sei vorausgeschickt : Das Fluoreszeïn

$$O<\begin{matrix}C_6H_3OH\\C_6H_3OH\end{matrix}>C<\begin{matrix}C_6H_4\\O\end{matrix}>CO$$

entsteht bekanntlich durch Erhitzen von 1 Mol. Phtalsäure und 2 Mol.



Resorzin (von Baeyer) $C_6H_4(CO)_2O + 2C_6H_4(OH)_2 = C_{20}H_{12}O_5 + 2H_2O$. Seine Konstitutionsformel dürfte sein :

```
          H       H
          C   O   C
         / \ / \ / \
    OH-C   C   C   C-OH
       |   |   |   |
     H-C   C   C   C-H
        \ / \ / \ /
         C   C\  C
         |   | \ |
         H   | O H
             C  \
            / \ /CO
         H-C   C
           |   |
         H-C   C-H
            \ /
             C
             H
```

Die bekannte Fluoreszenz des Körpers hängt von dem zwischen den beiden Benzolkernen gelagerten Pyronring ab (R. Meyer). Der in Wasser unlösliche Körper löst sich leicht in ätzenden und kohlensauren Alkalien und bildet Salze. Das Natrium und Kaliumsalz führt den Namen Uranin. Es können nun die Wasserstoffe sowohl des Phtalsäurerestes wie des Resorzinrestes im Fluoreszeïn durch Halogene (Cl, Br, J) ersetzt werden. Das in dieser Abhandlung oftmals erwähnte Di- u. Tetrachlorfluoreszeïn ist im Phtalsäurerest substituirt. Dichlorfluoreszeïn :

$$O < {C_6H_3OH \atop C_6H_3OH} > C < {C_6H_2Cl_2 \atop O} > CO;$$

Tetrachlorfluoreszeïn :

$$O < {C_6H_3OH \atop C_6H_3OH} > C < {C_6Cl_4 \atop O} > CO$$

das Di- und Tetrabromfluoreszein sowie das Di- und Tetrajodfluoreszeïn im Resorzinreste z. B. Tetrabromfluoreszeïn :

$$O < {C_6HBr_2OH \atop C_6HBr_2OH} > C < {C_6H_4 \atop O} > CO$$

Bei Dichlortetrabromfluoreszeïn und Tetrachlortetrabromfluoreszeïn sind die Brome im Resorzinrest die Chlore im Phtalsäurerest enthalten; analog sind Dichlortetrajod- und Tetrachlortetrajodfluoreszeïn gebaut.

Ebenso wie die Halogene können im Resorzinreste auch Nitrogruppen an Stelle der Wasserstoffatome treten.

Alle diese substituirten Fluoreszeïne bilden mit Alkalien Salze. Das Kalium- oder Natriumsalz des Tetrabromfluoreszeïns hat den Namen Eosin, das des Tetrajodfluoreszeïns Erythrosin, die Dichlor- und Tetra-

chlor- Tetrabromfluoreszeïnsalze heissen Phloxine, die Dichlor- und Tetrachlor- Tetrajodfluoreszeïnsalze Rose bengale.

Bei den in Folgendem mitgeteilten Versuchen sind stets die Natriumsalze dieser Körper verwendet worden.

Die Fluoreszeïnsalze sowie die Halogenderivate fluoreszieren und zwar sehr stark das Fluoreszeïn, stark die gechlorten Fluoreszeïne, mässig die gebromten, sehr schwach die gejodeten, nur im Sonnenlichte mit Hilfe der Linse die Phloxine und Rose bengale. Nicht merklich fluoresziert das Tetranitrofluoreszeïn. Da alle fluoreszierenden Körper aus dieser Reihe im Lichte photodynamisch wirken, können Tierversuche, will man letztere Wirkung ausschliessen, nur im Dunkelzimmer angestellt werden. Es ist daher nötig stets von Dunkel- und Lichtversuchen zu sprechen. Erstere werden uns nur die Pharmakodynamik zeigen, letztere die Pharmakodynamik + Photodynamie.

I. Versuche an niederen Organismen.

Wir wollen mit einem zusammenfassenden Referate über die *Wirkung* verschiedener Fluoreszeïnderivate *auf Paramaecien* beginnen (1). Die Versuche sind sogenannte Tropfenversuche : Ein Tropfen der Lösung wird auf dem Deckgläschen mit einem Tropfen Paramaecienkultur gemischt und das Gemenge in eine feuchte Kammer (auf Objektträger aufgekitteter Glasring) gehängt. Die folgende Tabelle zeigt die höchsten Konzentrationen, in welchen die Paramaecien im *Dunkeln* 24 Stunden am Leben bleiben. In der dritten Rubrik sind die Giftigkeitswerte eingetragen, bezogen auf Fluoreszeïn (dessen Giftigkeit = 1 gesetzt).

KÖRPER (Natriumsalze)	DIE HÖCHSTEN KONZENTRATIONEN bei denen P. im Dunkeln 24 St. leben	GIFTIGKEIT (die des Fluoreszeïn = 1 gesetzt)
Fluoreszeïn	1 : 500	1
Dichlorfluoreszeïn	1 : 1000	2
Dibromfluoreszeïn	1 : 1000	2
Dijodfluoreszeïn	1 : 2000	4
Tetrachlorfluoreszeïn . . .	1 : 2000	4
Tetrabromfluoreszeïn . . .	1 : 2000	4
Tetrajodfluoreszeïn . . .	1 : 4000	8
Dichlortetrabromfluoreszeïn .	1 : 4000	8
Dichlortetrajodfluoreszeïn .	1 : 30000	60
Tetrachlortetrajodfluoreszeïn	1 : 50000	100

(1) Ausführliche Protokolle sind enthalten in « *Ueber die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Protozoen und Enzyme* » von H. v. TAPPEINER und A. JODLBAUER. Deutsch Arch. f. klin. Med. Bd. 80, p. 432.



Hieraus ersieht man, dass die Wirkung ansteigt, proportional der Anzahl der substituierten Wasserstoffatome, dass sie aber auch ansteigt von den Chlor- zu den Brom- zu den Jodderivaten. Ganz andere Werte ergeben die Körper *im zerstreuten Tageslichte*. Wir wollen, um hievon ein Bild zu geben, die Konzentrationen angeben, in denen die Paramaecien im zerstreuten Tageslichte nach 5—10 Stunden sterben. In der letzten Rubrik der folgenden Tabelle ist das Verhältnis der Wirkung der einzelnen Derivate zu dem des Fluoreszeïn Na eingetragen (wobei die Wirkung des Fluoreszein Na = 1 gesetzt ist).

KÖRPER (Natriumsalze)	KONZENTRATION in der nach 5—10 St. Tod eintritt	RELATIVE WIRKUNGSWERTE
Fluoreszeïn	1 : 8000	1
Dichlorfluoreszeïn. . . .	1 : 30000	4
Dibromfluoreszeïn. . . .	1 : 40000	5
Dijodfluoreszeïn	1 : 50000	6
Tetrachlorfluoreszeïn . . .	1 : 8000	1
Tetrabromfluoreszeïn . . .	1 : 50000	6
Tetrajodfluoreszeïn . . .	1 : 120000	15
Dichlortetrabromfluoreszeïn.	1 : 400000	50
Dichlortetrajodfluoreszeïn .	1 : 2000000	250
Tetrachlortetrajodfluoreszeïn	1 : 6000000	750

Wiederum steigt die Wirkung an mit der Anzahl der substituierten Wasserstoffatome, wiederum von den Chlor- zu den Brom- zu den Jodderivaten. Viel wesentlicher erscheint uns das von H. v. Tappeiner erkannte und hervorgehobene Verhältnis, in dem Wirkung und Fluoreszenzhelligkeit zu einander stehen. Sie stehen zu einander in umgekehrtem Verhältnis. v. Tappeiner machte den Wahrscheinlichkeitsschluss, dass die Wirkung um so stärker ist, je weniger diese Körper Fluoreszenzlicht ausstrahlen.

Das nicht mehr fluoreszierende Tetranitrofluoreszeïn hat keine photodynamische Wirkung mehr. Die unterste toxische Grenze für diesen Körper ist im Lichte wie im Dunkeln 1 zu 1200. Dies ist eine wesentliche Stütze für die Annahme des Zusammenhangs der Fluoreszenz mit der Photodynamie.

Rhizopoden (Amoeba proteus) verhalten sich wohl wie die Paramaecien, wenigstens für Fluoreszeïn-Natrium und Eosin ist die Uebereinstimmung nachgewiesen. In Fluoreszeïn-Natrium 1 : 500 und Eosin 1 : 2500 leben die Tiere über 24 Stunden im Dunkeln. Im Lichte dagegen nehmen sie in Fluoreszeïn-Natrium 1 : 2000 und Eosin 1 : 20000 nach 3 Stunden Kugelform an, woran sich sehr bald ihr Zerfall anschliesst.

Das gleiche gilt für eine untersuchte *Flagellatenart*: Bodo saltans, die von Professor EMMERICH uns zur Verfügung gestellt wurde.

Ebenso wie diese niederen Tiere verhalten sich nach J. JAKOBSOHN auch *die Zellen höherer Organismen*. Flimmerepithelien der Rachenschleimhaut des Frosches leben in Eosin 1 : 1000 über 24 Stunden im Dunkeln, im Hellen dagegen sterben sie nach za. 4 Stunden.

II. Versuche an Kaltblütern.

Wir gehen nun über zu den Versuchen an Fischen und Fröschen. Mit den *Fischen* (Bitterling, Rhodeus amarus) haben wir vergleichend toxikologische Versuche *im Dunkeln* angestellt, deren Ergebnisse folgende Tabelle zeigt:

Konzentration in %	Fluoreszeïn Na	Tetrachlorfl. Na	Tetrabromfl. Na	Tetrajodfl. Na	Tetrachlortetrabromfl. Na	Tetrachlortetrajodfl. Na
0,5	+ 6 h.	+ 5 1/2 h.	+ 2 h.	+ 15'	—	—
0,2	+ 7 h.	+ 8 h.	+ 7—8 h.	+ 1 h.	—	=
0,1	+ 12 h.	+ 12 h.	+ 10 h.	+ 1 1/2 h.	+ 1 h.	+ 1 h.
0,07	+ 36 h.	+ 26 h.	+ 24 h.	+ 2 h.	—	—
0,05	lebend nach 3×24 h.	lebend nach 3×24 h.	lebend nach 3×24 h.	lebend nach 3×24 h.	+ 3 1/2 h.	+ 3 h.
0,02					+ 7 h.	+ 5 h.
0,01					+ 12 h.	+ 6 h.
0,005					lebend nach 3×24 h.	+ 24 h.
0,002						lebend nach 3×24 h.

Die Toxizität der einzelnen Derivate für Fische ist also proportional der für Paramaecien.

Charakteristische Vergiftungserscheinungen fehlen; die Tiere schwimmen an der Oberfläche und schnappen nach Luft; später nehmen sie Seitenlage an; die Kiemenbewegungen werden langsamer und sistieren schliesslich.

Eine Gesamtfärbung der Oberfläche der Tiere tritt nicht ein. Nur die Zellen, die der Abstossung nahe sind (periphere Zellen, insbesondere an den Flossen) zeigen Tingierung. Beginnt die Abstossung, so hängen die gefärbten Zellen wie Lamellen an den Tieren herab. Diese Abstossung findet im *zerstreuten Lichte* (wolkenloser Tag) intensiver statt, als im Dunkeln. Im Übrigen zeigen die Tiere im Lichte wie im Dunkeln die gleichen Vergiftungserscheinungen; nur treten alle Symptome im Lichte rascher ein wie auch der Tod. Selbst Lösungen, in denen die Fische im

Dunkeln über 8 Tage, ohne toxische Erscheinungen zu zeigen, sich aufhalten, töten im Lichte. So

Fluoreszeïn Na	in 0,03	°/₀	nach	56 h.	Belichtung
Tetrachlorfluoreszeïn Na . . .	» 0,03	»	»	62 h.	»
Tetrabromfluoreszeïn Na . . .	» 0,02	»	»	22 h.	»
Tetrajodfluoreszeïn Na	» 0,01	»	»	15 h.	»
Tetrachlortetrabromfluoreszeïn Na	» 0,005	»	»	36 h.	»
Tetrachlortetrajodfluoreszeïn Na .	» 0,002	»	»	12 h.	»

Bei diesen Lichtversuchen ist es notwendig, um möglichst viel Licht zur Einwirkung gelangen zu lassen, sehr schmale Gläser (2 cm. Durchmesser, 10 cm. Länge u. 20 cm. Höhe) zu verwenden; denn sonst würde, wenn die Fische sich nicht in nächster Nähe der Glaswandung hielten, eine Licht-Substanzwirkung nicht zu Stande kommen können, da das Licht bevor es auf die Fische träfe, eine dicke Schicht der Lösung zu durchwandern hätte und gerade die wirksamen Strahlen hiedurch absorbiert würden.

Aus den Ergebnissen dieser Versuche im Lichte könnte man den Schluss ziehen, dass ebenso wie einzelne Zellen ganze Tiere photodynamisch beeinflussbar sind. Doch ist dagegen einzuwenden, dass die Wirkung keine allgemeine zu sein braucht, sondern eine lokale sein kann, indem sie auf Schädigung der zarten Kiemenepithelien beruht, ähnlich wie JAKOBSOHN die Schädigung des Flimmerepithels des Frosches durch photodynamische Stoffe nachgewiesen hat. Der Tod träte dann nur durch diese lokalen Wirkungen ein.

Für *Frösche* ist bei subkutaner Injektion die tötliche Dosis im Dunkeln für Fluoreszeïn Na und für Tetrafluoreszeïn Na 1,8 pro Kilo, für Tetrabromfluoreszeïn Na. 0,95, für Tetrajodfluoreszeïn Na 0,9, für Floxin und Rose bengale 0,5.

Bald nach der Injektion erscheinen Haut- und Schleimhäute in derselben Farbe, die injiziert wurde. War der Farbstoff stark fluoreszierend, so fluoreszieren auch die Augen; das tritt insbesonders schön hervor bei Fluoreszeïn und Tetrabromfluoreszeïn. Es ist diese Erscheinung benützt worden zur Diagnose des Scheintodes beim Menschen; denn sie tritt natürlich nur auf, so lange noch der Blutkreislauf besteht und Resorption stattfindet(1).

(1) ICARD und ALBANI : Giornale di Med. legale 1897, Heft 4. Ferner : ICARD : Journ. des Practiciens 1905, N° 15. Subkutane Injektion von 8—10 c.c. prozentiger Fluoreszinlösung in Natrium carbonicum. Da Fluoreszin farblos ist, dürfte eine Verwechslung mit Fluoresceïn vorliegen und es sich wohl um letzteres handeln.

Die toxischen Erscheinungen sind für alle Körper ziemlich gleich, 1/4—1/2 Stunde nach der Injektion werden die Bewegungen langsam und müde; nach einer weiteren Viertelstunde wird die Rückenlage ertragen, und allmählich erlöschen die willkürlichen Bewegungen. Die Lähmung ist zentral, da direkte elektrische Reizung des Nerven mit dem Induktionsapparat Kontraktion des Muskels auslöst. Doch fällt hiebei die sehr leichte Ermüdbarkeit auf, (welche entweder auf Einwirkung auf die Nervenendigungen oder auf die Muskeln beruht). Wird in diesem Stadium das Herz frei gelegt, beobachtet man, dass der Ventrikel bei der Diastole sich nur sehr unvollständig mit Blut füllt, die Kontraktionen werden immer langsamer und ziemlich gleichzeitig mit dem Stillstand der Atmung hört auch das Herz zu schlagen auf.

III. Versuche an Warmblütern.

Für *Mäuse* ist die tötliche Dosis *im Dunkeln* von Fluoreszeïn-Natrium und Tetrachlorfluoreszeïn-Natrium 0,6 pro Kilo Körpergewicht, von Eosin 0,45, von Erythrosin 0,4, von Floxin und Rose bengale 0,3 bei subkutaner Injektion 2 %-Lösungen. Diese Konzentration führt nur dann zu örtlichen Erscheinungen (trockene Nekrose) wenn an ein- und derselben Stelle mehr als 0,3 c.c. injiziert wird.

Schon durch die Hälfte der oben angegebenen Dosen erscheinen Haut und Schleimhäute nach 5—10 Minuten stark gefärbt, ohne dass toxische Erscheinungen wahrnehmbar sind, falls die Versuche im Dunkeln angestellt werden.

Stehen aber die mit Eosin injizierten Tiere *im Lichte* (Sonnenlichte) so treten sehr merkwürdige Veränderungen auf, die schon O. Raab beobachtet und beschrieben hat. Injizierte er Eosin 0,2—0,45 gr. pro Kilo Körpergewicht und setzte die Mäuse der Sonne aus, wobei die Wärmestrahlen durch konzentrierte Kupfersulfatlösung abfiltriert waren, so trat nach 2 Tagen eine trockene Nekrose der Ohren auf, die bei Belichtung allein nie zur Beobachtung kam. Wir haben Raab's Versuche nachgemacht und bei subkutanen Injektionen am Bauche mit 0,2—0,4 gr. Eosin resp. 0,1—0,2 gr. Erythrosin pro kgr. vollauf bestätigen können. Injiziert wurden die Tiere subkutan am Bauche mit 0,2—0,4 gr. pro Kilo. Zur Ausschaltung der Wärme- und der chemischen Strahlen benutzten wir Glaswannen von 3,5 mm. Wandstärke die mit einer angesäuerten 7 %-Lösung von schwefelsaurem Eisenoxydul in 5,4 cm. Höhe angefüllt waren. Dieser Filter absorbiert die infraroten Strahlen bis 1,2 % (Zsigmondy). Ausser den Ohrennekrosen beobachteten wir aber noch

andere Symptome. Wurden die Tiere nach 2-tägiger Sonnenbelichtung weiter beobachtet, so sah man, insbesonders am Kopf, dann aber auch am Rücken ein stellenweises Ausfallen der Haare, mit oder ohne Auftreten von Hautschorfen, wohl je nach der Intensität der Belichtung. Ausserdem sind die Augenlider geschwellt, und in einzelnen Fällen durch Sekret gänzlich verklebt. Bei den Dunkeltieren fehlten diese Symptome stets. Bei den mit 0,07 gr. Rose bengale pro Kilo Tier subkutan injizierten und belichteten Mäusen und Ratten wurde ausserdem starker Exophthalmus beobachtet, der bei den im Dunkeln gehaltenen Tieren fehlte. Derselbe ist also ebenfalls als photodynamische Erscheinung aufzufassen.

Für *Meerschweinchen* ist die relative tötliche Dosis 1/3 niedriger als für die Mäuse. Auch scheint ihre Haut gegen subkutane Injektion empfindlicher zu sein. Bei subkutaner Injektion von 1 c.c. einer 1 %-Lösung erscheint die Injektionsstelle etwas infiltriert, bei 1 c.c. einer 3 %-Lösung treten trockene, bei 1 c.c. einer 5 %-Lösung nässende Nekrosen auf, gleichgültig ob die Tiere im Lichte oder im Dunkeln gehalten werden.

Die *Versuche an Kaninchen* wurden zu dem Zwecke gemacht, um Auskunft zu erhalten über die Wirkung nicht tötlicher Dosen, über das Verweilen der Stoffe im Organismus und ihre Ausscheidung.

Intravenöse Injektionen von 0,05 gr. pro Kilo Körpergewicht Fluoreszeïn-Natrium und seiner Derivate rufen eine *scheinbare Totalfärbung der Haut und Schleimhäute* hervor. Bei intraperitonealer Injektion ist dieselbe etwas schwächer Bei subkutaner Applikation sind hiezu grössere Mengen 0,07—0,1 gr. pro Kilo nötig. Per os rufen selbst 0,2 gr. pro Kilo keine deutliche Färbung hervor. Anfänglich schien es uns, als läge eine echte Gewebefärbung vor. Dass das nicht der Fall ist, beweist die mikroskopische Untersuchung einerseits, das rasche Verschwinden der Farbe anderseits. Letzteres erfolgt gleichzeitig mit dem Verschwinden der Farbe aus dem Blutplasma. Das ist beweisend dafür, dass die scheinbare Hautfärbung nur vom gefärbten Plasma des Blutes und der Lymphe herrührt.

Bei subkutanen Injektionen ist die Färbung an der Injektionsstelle eine *wirkliche Gewebefärbung*. Ebenso werden Epidermiszellen gefärbt nach intravenöser Injektion, wenn dieselben vorher durch irgend einen Eingriff geschädigt wurden. Wir sahen das an den Hautpartien, die vor dem Versuche mit Calciumsulfhydrat enthaart waren, insbesonders da, wo Calciumsulfhydrat länger liegen blieb, und die Epithelzellen dadurch stärker schädigte. Hiebei verschwindet die Farbe aber nicht gleichzeitig mit der Entfärbung der Gesammtoberfläche, sondern hält wochenlang an. Dieses höchst merkwürdige verschiedene Verhalten normaler und in irgend

einer Weise geschädigter Epithelzellen gegenüber Fluoreszeïn-Natrium ist den Augenärzten lange bekannt. 1888 hat STRAUB (1) diesen Körper anempfohlen, um Epitheldefekte der Hornhaut und Konjunctiva durch die Färbung zu erkennen. GROENOUW (2) hat diese auswählende Färbekraft des Fluoreszeïn-Na auf defekte Zellpartien näher studiert. Er setzte auf Kaninchenhornhaut einen Defekt, nahm das Auge heraus und untersuchte im frischen Zustand die Rasiermesserschnitte. Hauptsächlich das blossgelegte Bindegewebe war gefärbt, sowohl das die Wunde unmittelbar umgebende, als auch im schwächeren Grade das benachbarte. Von Epithelzellen waren nur die dem Defekt zunächst liegenden Zellen gefärbt. Er schloss daraus, dass die Resorption des Fluoreszeïn-Na durch die zwischen den Epithelzellen liegenden Saftkanälen vor sich geht und dass normal nur Bindegewebe gefärbt wird, Epithelzellen aber nur dann, wenn sie in irgend einer Weise geschädigt sind z. B. durch Traumen. VON HIPPEL zeigte sodann, dass auch dann eine Grünfärbung auftritt, wenn die oberflächliche Schichte intakt und nur die tieferen Hornhautschichten erkrankt sind.

Nach BIHLER (3) wird die Färbung so gemacht, dass in den Konjunktivalsack des kokaïnisierten Auges ein Tropfen einer 5 %-Lösung von Fluoreszeïn-K. mit 1—2 % Soda gebracht wird. Der Sodazusatz soll die Diffusionsfähigkeit des Fluoreszeïns bedeutend erhöhen. Nach einer 1/2 Minute tritt nach Abspülen mit Borsäure am veränderten Endothel eine deutliche Grünfärbung auf. Bei intakten Hornhautgewebe verfliessen bis zum ersten Auftreten farbiger Flecken etwa 15 Minuten. Das Kokaïnisieren ist deshalb zweckmässig, da nach BELLARMINOW (4) Kokaïn den Diffusionskoefficienten der Hornhaut für Fluoreszeïn verdreifacht. Wir haben dieses Verhalten des Kokaïns nicht nachgeprüft.

Ausser der Färbung treten bei *Dunkelversuchen* durch intravenöse oder subkutane Injektion von 0,1 gr. pro Kilo Körpergewicht der verschiedenen Fluoreszeïnderivate keine sichtbaren Veränderungen auf. Nur der Blutdruck fällt bald nach der intravenösen Injektion ab : so bei Eosin 0,1 gr. pro Kilo Tier von 112 mm. Hg. auf 86, bei Erythrosin gleicher Konzentration von 107 auf 72, bei Eosin 0,13 gr. pro Kilo von 122 auf 68. Kompression der Aorta abdominalis führt zu Blutdruck-

(1) STRAUB : *Eene kleurstof als hulpmiddel voor de diagnostiek van Hoornvliesaandoeningen.* Nederl. Tijdschr., p. 317, 1888.

(2) GROENOUW : Archiv f. Augenheilkunde, 1890.

(3) W. BIHLER : Münchener med. Wochenschr., 1899, p. 1045.

(4) BELLARMINOW : Arch. f. Ophthalmologie, 1892, cit. nach BIHLER.

steigerung, jedoch nicht bis zur Norm. Es dürfte sich hierbei also um eine Einwirkung auf die motorischen Apparate des Herzens, sowie um Gefässerweiterung handeln. Nach einigen Stunden ist der Blutdruck wieder normal. Die mit Phloxin und Rose bengale 0,1 gr. pro Kilo Körpergewicht injizierten Tiere verweigern meist 1—2 Tage die Nahrungsaufnahme.

Das Verweilen des Fluoreszeïn-Na und seiner Derivate im Plasma ist für die einzelnen Körper ziemlich übereinstimmend. Um die Mengenverhältnisse festzustellen, wurde den Tieren nach bestimmter Zeit Blut entnommen und nach der Koagulation im Serum der Gehalt an Farbstoff kolorimetrisch bestimmt Bei intravenöser Injektion von 0,2 gr. pro Kilo Tier Fluoreszeïn-Na und Eosin findet sich im Serum nach 4 Stunden 0,037—0,04 %, nach 10 Stunden 0,01 %, nach 24 Stunden nur mehr Spuren; bei solcher von 0,1 gr. pro Kilo Tier nach 4 Stunden 0,005, nach 10 Stunden 0,002.

Bei intraperitonealer Injektion von 0,2 gr. Eosin pro Kilo Tier fand sich nach 4 Stunden 0,02 %, von 0,1 gr. pro Kilo Tier ebenfalls nach 4 Stunden 0,0025 %.

Bei subkutaner Injektion von 0,1 gr. Eosin pro Kilo Tier war der Gehalt im Serum nach 4 Stunden 0,001 %.

Bei Darreichung von 0,2 gr. pro Kilo Tier per os fanden sich im Serum nach 4 Stunden wie nach 20 Stunden nur Spuren.

Nur Phloxin (1) und Rose bengale verbleiben im Blute länger. Bei Rose Bengale 0,1 gr pro Kilo Tier intravenös gegeben, war der Gehalt im Serum nach 3 Stunden 0,05 %, nach 14 Stunden 0,04 %, nach 24 Stunden 0,025 %; nach 38 Stunden fanden sich noch Spuren.

Die Ausscheidung im Harne beginnt schon 4—5 Minuten nach der Injektion Sie dauert sehr lange an. Während im Plasma 24 Stunden nach der Eosindarreichung nur mehr Spuren des Körpers sich finden, erscheint bei Injektion von 0,1 gr. pro Kilo Tier im Harne 14 Tage lang Eosin, bei Injektion von 0,2 gr. über 3 Wochen. Die Grösse der Ausscheidung im Harne ist nicht ganz konstant. Die Bestimmung ist auch nicht fehlerfrei durchzuführen. In niedergestellten Harnen geschah sie nach dem Filtrieren des Harnes kolorimetrisch, wobei Farbstoff stets verloren geht, indem er teils an den Sedimenten fest haftet (insbesonders bei Phloxin), teils das

(1) Phloxin ist von BIRCH-HIRSCHFELD (Arch. f. Hyg. Bd. VI, p. 341) anempfohlen worden zur Färbung lebender Bakterien. — O. SILBERMANN benutzte Phloxinlösungen intravenös um Kapillarverstopfungen demonstrieren zu können; die Partien, deren Gefässe verlegt sind, bleiben ungefärbt (Virchow's Arch., Bd. 117, Heft 2, p. 288).

Filter inbibierte. Bei hochgestellten Harnen oder wenn sich nur sehr wenig Farbstoff im Harne findet, führt diese einfache Anordnung nicht zum Ziele. Wir haben folgendes Verfahren ausgearbeitet:

Nach Ansäuren des Harnes mit Salzsäure wird mit Aether ausgeschüttelt, wobei die freien Farbstoffsäuren in letzteren quantitativ übergehen. Dann wird der Aether abzentrifugiert, abgehoben und mit schwacher Lauge ausgeschüttelt; die Farbstoffsäuren gehen dann als Salze wiederum quantitativ in das Wasser über. Man kann auf diese Weise den im Harne verteilten Farbstoff stark konzentrieren.

So fanden wir bei einem Kaninchen von 2500 gr. Körpergewicht, das 0,5 gr. Fluoreszeïn-Natrium intravenös erhalten hatte, im Harne wiederum 0,42 gr., bei einem anderen Tiere von 2600 gr., das 0,52 gr. Eosin ebenfalls intravenös erhalten hatte, 0,421 gr.

Bei einem mit Erythrosin injizierten Tiere fanden wir nur za. die Hälfte im Harne wieder. Auch dauerte die Ausscheidung kürzer an. Ebenfalls kurz andauernd ist sie bei Tetrachlortetrabromfluoreszeïn und ganz fehlt sie bei Tetrachlortetrajodfluoreszeïn.

Bei intravenöser und subkutaner Injektion letzteren Körpers, der bekanntlich ohne Zuhilfenahme von Linse nicht fluoresziert, fand sich 4 Tage lang im Harne nur ein stark fluoreszierender Stoff wieder. Sein Absorptionsstreifen entsprach dem des Fluoreszeïns, und wir glauben den Körper als solches ansprechen zu dürfen. Es müsste somit im Organismus ein Absprengen der Halogene stattgefunden haben.

Wohl denselben intensiv grasgrün fluoreszierenden Körper beobachtete der eine von uns (J) auch im Harne eines Hundes, der mit Eosin per os gefüttert war. Er blieb aus, wenn Eosin in Glutoidkapseln, die erst in den unteren Partien des Dünndarmes sich lösten, dargereicht wurde, so dass eventuell die Säure des Magens bei dieser Umwandlung eine Rolle spielte.

Ausgehend von der Tatsache, die einer von uns (Busck) fand, dass Eosin in Serum bei Zusatz von kohlensauren Natrium leichter durch Membranen diffundiert, als ohne solchen Zusatz, versuchten wir, ob nicht auch das Tetrachlortetrajodfluoreszeïn, wenn es in alkalischer Lösung dargereicht wird, durch die Niere zur Ausscheidung kommen kann. Wir gaben deshalb einem Tiere intravenös Tetrachlortetrajodfluoreszeïn gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, einem anderen Tiere das gleiche in isotonischer Lösung von kohlensaurem Natron. Ausserdem erhielt das erste 50 c.c. Wasser per os, das zweite 50 c.c. 4 %-Lösung von Natrium bicarbonicum. Bei beiden Tieren aber erschien im Harne kein Tetrachlortetrajodfluoreszeïn.

Diese sehr lange anhaltende Ausscheidung des Fluoreszeïns und seiner Derivate im Harne führte zu der notwendigen Annahme, dass an bestimmten Stellen des Körpers diese Stoffe sich deponieren. Töteten wir die Tiere zu der Zeit, wo die Stoffe aus der Blutbahn verschwunden waren, so sahen wir entsprechend unserer Annahme, eine *starke Anhäufung* von Farbstoft *in der Gallenblase.* Nach intravenöser Injektion von 0,1 gr. pro Kilo Tier Eosin oder Erythrosin oder Rose bengale fanden sich in der Galle nach 2 Tagen 0,4 %, nach 4 Tagen 0,2 %, nach 7 Tagen 0,1 %.

Mit der Galle gelangt dann der Farbstoff in den Darm, wird hier wohl wiederum zum Teile resorbiert und durch die Niere ausgeschieden. Denn Fluoreszeïn, Tetrachlorfluoreszeïn, Eosin und Erythrosin, per os gegeben, werden resorbiert, wenn auch in geringem Masse. Werden Kaninchen mit 0,2 gr. pro Kilo Körpergewicht per os gefüttert und nach 3 Tagen getötet, so finden sich in der Galle diese Körper zwar meist nicht als Farbstoffe, sondern reduziert zu Leukokörpern, wie auch bekanntlich im Reagensglase durch Zinkstaub und Natronlauge dieselben reduziert werden, wie z. B. Fluoreszeïn $C_{20}H_{12}O_5$ zu Fluoreszin $C_{20}H_{14}O_5$. Doch werden diese Leukokörper bereits durch den Sauerstoff der Luft wieder oxydiert. Nur nach Darreichung von Rose bengale per os findet sich nichts in der Galle. Rose bengale wird vom Darmkanale aus wohl nicht resorbiert. In einigen Fällen war nach Rose bengale-Fütterung die Gallenblase auffallend leer Ein Teil der mit der Galle in den Darm gelangten Farbstoffe bleibt im Darme zurück und geht *mit den Fäzes* ab. Wie gross diese Menge ist, konnten wir wegen der starken Eigenfarbe der Fäzes nicht feststellen.

Wie der Uebertritt dieser Stoffe in die Galle stattfindet, wissen wir nicht. Bei Gefrierschnitten durch die Leber sahen wir nirgends Färbung, obwohl die Leber makroskopisch gefärbt erschien. Ob die Galle das einzige Depot ist, scheint uns zweifelhaft. Doch konnten wir kein weiteres finden. Die Möglichkeit der Umwandlung der Stoffe im Organismus zu Leukokörpern haben wir stets im Auge gehabt.

Wir wenden uns nun zu den *photodynamischen Erscheinungen* an den mit Eosin, Erythrosin oder Rose bengale injizierten *Kaninchen.* Wurden die Tiere am Rücken enthaart, dann mit 0,1 gr. pro Kilo Körpergewicht injiziert und belichtet, so fiel vor allem die schon erwähnte sehr intensive Färbung der durch die Enthaarung geschädigten Epidermiszellen auf. Schon die Belichtung von mehreren Stunden (Sonnenlicht) führte zu trockener Nekrose oft des ganzen Rückens, so dass der trockene Schorf wie ein Panzer aufliegt. Nach mehreren Wochen stösst er sich partienweise

ab und unter ihm erscheint junge, kräftige Epidermis ohne Narben.

Ferner zeigen die belichteten Tiere starke Oedeme der Ohren- und der Augenlider, zuweilen besteht auch geringer Tränenfluss, und wir konnten hiebei konstatieren, dass ein Uebertritt des Fluoreszeïn u. seiner Derivate in das Tränensekret nicht stattfindet.

An nicht belichteten, injizierten Tieren traten diese Symptome nie auf, ebenso nicht an belichteten, nicht injizierten. Es sei aber ausdrücklich bemerkt, dass wir die Versuche in direkter Sonne nur mit Glasvorlage gemacht haben. Kaninchen vertragen die direkte Sonne ziemlich gut, wenn für reichliche Luftventilation gesorgt ist. Sitzen die Kaninchen aber in Kästen ohne seitliche Gitter, dann gehen sie durch Wärmewirkung zu Grunde.

Ferner beobachten wir an den belichteten, injizierten Tieren mehrmals, dass dieselben ohne irgend ein Zeichen von Erkrankung plötzlich nach mehreren Tagen oder sogar erst mehreren Wochen starben, was bei den Dunkeltieren niemals vorkam.

Ob es sich hiebei um eine Nachwirkung der bei der Belichtung auftretenden Gewebsveränderungen oder um eventuelle Veränderung der Substanz durch die Belichtung oder um Aenderung in der Ausscheidung handelt, muss unentschieden bleiben.

Die in vitro von SACHAROFF und SACHS(1), sowie von H. PFEIFFER(2) beobachtete photodynamische Wirkung auf rote Blutkörperchen, welche in Hämolyse besteht, tritt im Organismus nicht konstant und nur spurenweise auf und kann als Ursache dieser Erscheinungen nicht angesprochen werden.

Sehr interessant war es uns, in der Literatur Versuche zu finden, welche beweisen, dass auch *beim Menschen Eosin* nach seiner Resorption *photodynamisch wirken* kann.

J. PRIME(3) berichtete über 26 Krankenfälle, bei denen Eosin per os in sehr grossen Dosen gegeben wurde. Es sollte versucht werden, ob Epilepsie, die bekanntlich durch Bromsalze günstig zu beeinflussen ist, auch durch Eosin — das za. 47 % Brom enthält — zu bessern sei.

Beginnend mit 0,25 gr. wurden täglich grössere Mengen verabreicht, so in der siebenten Woche 2,5 gr., in der 9. 3,5 gr. per os.

---

(1) SACHAROFF u. SACHS : *Ueber die hämolytische Wirkung der photodynamischen Stoffe.* Münchener med. Wochenschr., 1905, N° 7.

(2) H. PFEIFFER : *Ueber die Wirkung des Lichtes auf Eosin Blutgemische.* Wiener klin. Wochenschr., N° 9, 1905. Ferner : N° 13, 1905.

(3) J. PRIME : *Des accidents toxiques produits par l'eosinate de sodium.* Paris, 1900.



Ein Heilerfolg bei Epilepsie fehlte; doch traten toxische Erscheinungen auf, die nicht allgemeiner Natur waren, sondern auf bestimmten Stellen der Haut lokalisiert waren. « Nous n'avons jamais observé aucun retentissement sur l'état général : pas de troubles digestifs, pas de modifications du rythme cardiaque, pas de troubles urinaires, pas de modifications thermiques appréciables, pas de troubles sensitifs ni psychiques. Les accidents se sont presque exclusivement localisés aux téguments externes. »

Die hiezu nötigen Dosen sind 2,5—3 gr. täglich. Bei Dosen unter 2 gr. wurden Erscheinungen nie beobachtet. Es treten Rötung an Gesicht und Händen auf, nicht von der Farbe der Entzündung, sondern entsprechend der des Eosins. Schmerzlose Schwellungen folgen. Dann erscheinen an den oben bezeichneten Stellen Ulzerationen, die sich meist im Anschluss an kleinste Verletzungen (Kratzdefekte) ausbilden und bei intelligenteren Patienten, die die geröteten Partien nicht berührten, fehlten oder nur in ganz geringem Umfange auftraten. Auch die Nägel der Hände, insbesonders der des Daumens erkrankten. Sie lösten sich von der Peripherie beginnend gegend die Matrix zu ab und wurden schwarz. An den Nägeln der Füsse war nie etwas zu sehen.

Alle diese Erscheinungen sind gänzlich verschieden von der Brom-Akne. Die merkwürdige Lokalisation an nur solchen Stellen, die nicht von der Kleidung bedeckt sind, führte PRIME zu dem Schlusse, dass der Luftzutritt in ursächlichem Zusammenhange damit stehe. Nach dem, was wir nun über Eosin wissen, ist es aber unzweifelhaft, dass es das Licht ist, welches diese Eosinwirkungen hervorgerufen hat. Sehr deutlich geht das auch aus folgender Beobachtung hervor : « nous avons vu, en effet, le gonflement limité nettement par la ligne de striction formée par le bord d'un béret ».

Das Ergriffenwerden vor allem der Daumennägel hängt wohl damit zusammen, dass insbesonders beim Liegen im Bette gerade der Daumen dem Lichte exponiert ist, während die Nägel der anderen Finger durch die Bildung der Faust vor Licht mehr geschützt sind.

Dass insbesonders im Anschlusse an kleinste Verletzungen Ulzerationen auftreten, dürfte mit der Beobachtung in Zusammenhang stehen, dass Eosin gerade in geschädigte Epidermiszellen einzudringen vermag.

Das Licht ist also die Ursache der durch das Eosin hervorgerufenen toxischen Erscheinungen. Notwendig ist allerdings auch die Luft, respektive der Sauerstoff der Luft, da nach den Versuchen von STRAUB (1) und (2)

---

(1) W. STRAUB : Münchener med. Wochenschr., 1904, No 25, p. 1093.

(2) W. STRAUB : Archiv. f. exp. Pathologie n. Pharmakologie. Bd. 51, p. 383.

und v. TAPPEINER u. JODLBAUER(1) die photodynamische Wirkung auf Zellen nur bei Anwesenheit von Sauerstoff eintritt.

Die Ergebnisse sind zusammengefasst folgende :

1) Wie bei den niederen einzelligen Individuen sind auch bei den hochentwickelten Organismen die Wirkungen von Fluoreszeïn-Na und seiner fluoreszierenden Derivate im Lichte andere als im Dunkeln. (Photodynamische Reaktion.)

2) Die Giftigkeit der untersuchten Stoffe ist eine sehr geringe, sie nimmt zu mit der Anzahl der substituierten Wasserstoffatome, sowie der Art der Substitution (vom Chlor zum Brom zum Jod).

3) Örtliche Wirkungen sahen wir nur, wenn zur subkutanen Injektion grössere Mengen und höhere Konzentrationen verwendet wurden.

4) Für Fische ist die toxische Dosis im Dunkeln für Fluoreszeïn-Na, Tetrachlor-, Tetrabrom- und Tetrajodfl.-Na 0,07 % im Brunnenwasser, für Tetrachlortetrabromfluoreszeïn-Na 0,01 %, für Tetrachlortetrajodfluoreszeïn 0,005 %.

Im Hellen (zerstreutes Tageslicht) bedingen viel geringere Mengen den Tod. Ausserdem zeigt sich im Lichte eine viel intensivere Abstossung von Epithel an der Schwanz- und den Seitenflossen als im Dunkeln.

5) Für Mäuse ist die tötliche Dosis im Hellen und im Dunkeln annähernd die gleiche.

Subkutan injizierte Dosen, nur halb so gross als die toxische, rufen im Lichte Erscheinungen hervor, die im Dunkeln nie zu beobachten waren : Nekrose der Ohren, partieller Haarausfall an Kopf und Rücken mit oder ohne Hautnekrosen.

6) Subkutane und intravenöse Injektionen von Fluoreszeïn-Na und den untersuchten Derivaten von 0,1 gr. pro Kilo Tier werden von den im Dunkeln gehaltenen Kaninchen ohne Auftreten merkbarer Vergiftungserscheinungen vertragen. Bei den intravenösen Injektionen sinkt nur der Blutdruck vorübergehend etwas ab. Mit Phloxin und Rose bengale injizierte Tiere verweigern mehrere Tage die Nahrungsaufnahme. Haut und Schleimhäute werden intensiv gerötet. Die Färbung ist aber keine echte Gewebefärbung, sondern nur von der Färbung des Plasmas bedingt.

An den subkutanen Injektionsstellen ist dagegen die Färbung eine echte Gewebefärbung.

---

(1) A. JODLBAUER u. H. v. TAPPEINER : Münchener med. Wochenschr. 1904, No 26, p. 2021.



Werden die Tiere nach der Injektion belichtet, so treten Oedeme an den Ohren- und an den Augenlidern auf. Zugleich tritt etwas Tränenfluss ein. Sind die Tiere am Rücken enthaart, so werden die durch den Enthaarungsprozess geschädigten Epidermiszellen gefärbt. Es treten an den enthaarten Stellen Oedeme auf, denen sich ausgedehnte Nekrosen anschliessen.

7) Nach intravenösen oder subkutanen Injektionen findet sich Farbstoff bis zu 24 h. im Blute; bei Rose bengale bis 36 h.

8) Die Ausscheidung erfolgt teils im Harne, teils in den Faezes. Sie dauert sehr lange an : Bei Darreichung von 0,1 gr. pro Kilo Tier über 14 Tage, bei solcher von 0,2 über 3 Wochen. Nur Rose bengale erscheint nicht im Harne.

9) An der Ausscheidung durch den Darm ist die Galle sehr stark beteiligt. Dieselbe enthält noch 7 Tage nach der Injektion reichliche Mengen von Farbstoff. Bei Fütterung per os sind dieselben in der Galle meist als Leukokörper vorhanden.

10) Die enthaarten, belichteten und injizierten Tiere gehen öfters noch nach mehreren Wochen ziemlich plötzlich zu Grunde ohne vorhergehende Erscheinungen des Krankseins.

11) Auch beim Menschen wirken diese Körper nach ihrer Resorption photodynamisch. Das zeigen Versuche von Prime, welcher grosse Dosen von Tetrabromfluoreszeïn-Na (Eosin) — bis 3,5 gr. pro die — per os gab gegen Epilepsie Er beobachtete lokale Erscheinungen auf der Haut : Rotfärbungen, Schwellungen, Ulzerationen, Nekrosen und Abfallen der Nägel. Alle diese Erscheinungen kamen nur an den Stellen vor, die nicht von der Kleidung bedeckt waren. Prime nimmt als Ursache dieser Erscheinungen den Zutritt von Luft an. Sie sind aber nach unseren an Tieren gemachten Beobachtungen eine Wirkung des Lichtes.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Zur Kenntnis des Baldrians.

Eine vergleichende pharmakognostische Untersuchung

von

H. KIONKA.

Bei meinen früheren Untersuchungen(1) über die pharmakologischen Wirkungen des Baldrians fiel es mir auf, wie verschieden die Wirksamkeit der benutzten Präparate war, je nach Alter und Provenienz derselben. Nicht nur zeigte sich dies bei den benutzten Tinkturen, Extrakten und Dialysaten, sondern auch die frisch aus der Droge hergestellten Infuse und das ätherische Baldrianöl wiesen recht erhebliche Schwankungen in der Wirkungsintensität auf. Als Ursache für diese Erscheinungen muss man die chemischen Umwandlungen ansehen, welche sich in der getrockneten Droge und wohl auch schon in der lebenden Pflanze abspielen. Denn es ist von verschiedenen Seiten festgestellt, dass die Menge des in der Pflanze vorhandenen ätherischen Oeles zu den verschiedenen Jahreszeiten schwankt. Mit diesen Aenderungen der quantitativen Verhältnisse gehen aber sicher auch qualitative Veränderungen einher.

Das aus der offizinellen Baldrianpflanze gewonnene ätherische Oel zersetzt sich sehr leicht; es ändert Farbe nnd Geruch, und seine Reaktion wird immer saurer. Diese Umwandlung geht, wie Kochmann(2) in einer aus dem hiesigen Institut hervorgegangenen Arbeit zeigen konnte, allein schon unter dem Einflusse der Luft vor sich. Dasselbe Verhalten zeigten

(1) *Die Wirkungen des Baldrians.* Dieses Archiv, Bd. XIII, S. 315.

(2) M. Kochmann : *Ueber die Veränderlichkeit der Baldrianpräparate.* Deutsche med. Wochenschr., 1904, No 2.

nach diesen Versuchen auch alle Tinkturen, Extrakte, Dialysate und Infuse.

Frisch gegrabene Baldrianwurzel besitzt einen würzigen, aber durchaus nicht unangenehmen Geruch. Derselbe stellt sich erst ein beim Trocknen. Wir werden also in Analogie zu den am Oel und den anderen Präparaten gemachten Beobachtungen annehmen müssen, dass auch beim Trocknen innerhalb der Droge schon chemische Umwandlungen vor sich gehen, ein Vorgang, welcher ja auch bei vielen anderen Pflanzendrogen anzunehmen ist.

Wir wissen aber auch von anderen Pflanzen z. B. der Digitalis, dass während des Wachstums und der Entwicklung nicht nur die Nährstoffe in verschiedener Zusammensetzung und Menge an den verschiedenen Stellen sich finden, sondern dass auch die übrigen von den Zellen produzierten Substanzen (Glykoside, Alkaloïde, u. a.) dasselbe Verhalten zeigen. Wir müssen daher auch für die ätherischen Oele in der Pflanze ein analoges Verhalten annehmen : sie werden zu verschiedenen Zeiten und an bestimmten Stellen gebildet und im Laufe der Entwicklung der Pflanze wieder zersetzt. So finden wir die ätherischen Oele in den einzelnen Pflanzenteilen zu verschiedenen Zeiten nicht nur in verschiedener Menge, sondern unter Umständen auch in verschiedenem Zustande der Zersetzung. Zu berücksichtigen ist bei dieser Ueberlegung, was speziell den Baldrian betrifft, dass verschiedene Arten der Gattung *Valeriana* Blüten von äusserst angenehmem süsslichen Geruche besitzen. Es wird also bei diesen in der Pflanze ausser dem ätherischen Oele in der Wurzel noch ein solches in der Blüte erzeugt.

Die in den meisten europäischen Arzneibüchern aufgenommene Baldrianart : *Valeriana officinalis L.* besitzt derartig angenehm duftende Blüten, desgleichen die früher gebräuchliche *Valeriana Phu L.* Die gelegentlich wohl auch heute noch von der Landbevölkerung benützte *Valeriana dioica L.* hat ebenso wie die meisten Gebirgsbaldriane : *V. tripteris L.*, *V. montana L.* u. a. geruchlose Blüten. Hingegen besitzt *Valeriana celtica L.* nicht nur äusserst angenehm und stark duftende Blüten, sondern auch eine Wurzel von ganz ähnlichem prächtigen Dufte.

Es erschien mir daher wünschenswert, diese Verhältnisse bei den verschiedenen Baldrianarten einmal genauer mit einander zu vergleichen, und ich nahm zunächst eine botanisch-pharmakognostische Untersuchung der genannten Valerianaarten vor. Während nämlich von Valeriana officinalis überall, in allen Lehr- und Handbüchern ausführliche Beschreibungen und recht gute makroskopische und mikroskopische Abbildungen

zu finden sind, existieren über die anderen Arten in der Literatur nur recht spärliche Angaben.

Meine Untersuchungen erstreckten sich auf folgende Pflanzen : *V. officinalis L., V. Phu L., V. dioica L. und V. celtica L.,* und zwar beschränkte ich mich auf die als Drogen in Frage kommenden unterirdischen Teile der Pflanze.

Ueber die Pflanzen selbst sei Folgendes vorausgeschickt :

1) *Valeriana officinalis L.,* in mehreren zum Teil gut charakterisierten Varietäten durch den grösseren, nördlichen Teil Europas, das nördliche Asien, Japan und Cachemir verbreitet. Aus dem Wurzelstock entspringt ein einfacher gefurchter, hohler Stengel der bis 1,5 m. hoch wird. Die Blätter sind unpaar fiederteilig, ihre Abschnitte lineal bis ei-lanzettlich, ganzrandig oder gesägt Die hellrötlichen, wohlriechenden Blüten stehen in einer endständigen Doldenrispe. Blütezeit : Juni-Juli.

Man teilt diese Art nach der Beschaffenheit der Blätter in folgende zwei Unterarten :

α) *altissima Mikan* (als Art), auf feuchten Standorten : Wiesen, Gebüsche, Wälder.

Hierher gehört auch *V. exaltata Mikan.*

β) *angustifolia Tausch* (als Art), kleiner und zarter als die vorige, auf trockenen, sonnigen Standorten.

Mit letzterer ist auch identisch *V. officinalis v. minor* Koch und auch eine gelegentlich als *V. Mikanii* (Syme) bezeichnete Form.

Wir haben es in allen diesen Unterarten wohl nur mit Standortsformen zu tun, von denen bisher nicht bekannt ist, ob ihre charakteristischen Merkmale auch artbeständig sind. Wir kommen unten darauf noch einmal zurück.

Als gut charakterisierte Art ist aber von V. officinalis abzutrennen :

V. sambucifolia Mikan. Diese an feuchten Standarten wachsende Art unterscheidet sich von der vorigen in ihren oberirdischen Teilen durch die geringe Zahl der Blattfieder (7 bis 11, an den Blättern der Ausläufer oft nur 3 gegenüber 15 bis 21 bei der vorigen Art).

Als *Droge* werden von allen diesen Arten die (unten zu beschreibenden) Wurzelstöcke und Wurzeln verwandt. Das deutsche Arzneibuch schreibt für die offizinelle *Radix valerianae* vor, dass das bewurzelte Rhizom von *angebauten* Pflanzen zu sammeln sei, dagegen verlangen die Pharm. Austriaca und Pharm. Helvetica die Rhizome *wild* wachsender Pflanzen. Nach ersterer soll das Einsammeln an trockenen bergigen Orten im Frühlung, nach letzterer im Spätsommer geschehen. Pharm. Brit. schreibt

hierfür den Herbst vor. — In Deutschland wird am meisten die *Harzer* Droge : *Radix Valerianae Herzynica montana* geschätzt, alsdann die in Thüringen gezogene *Radix Valerianae Thuringica cultivata;* am niedrigsten bewertet man die aus Frankreich und Belgien eingeführte *Radix Valerianae minor citrina*. Eines besonderen Rufes erfreut sich der englische Baldrian aus *Derbyshire*.

Die Verwendung des Baldrians als Arzneipflanze war schon im Altertum bekannt. Jedoch wurden damals andere, süd-europäische Baldrianarten benützt, vielleicht auch *V. Phu*. Der letztere Name wurde dann — wohl ums Jahr 1000 — auch auf die im nördlicheren Europa alsbald allgemein als hauptsächlichste Baldrianpflanze benützte V. officinalis übertragen : « Radices fu, id est valerianae » schreibt *Saladin* aus *Ascoli* um 1450. In den alten Kräuterbüchern aus dem 16. und 17. Jahrhundert findet man gewöhnlich eine *V. major* und *minor* angeführt, jedoch ist nicht zu erkennen, ob darunter verschiedene Formen der V. officinalis bezw. unsere V. sambucifolia Mikan zu verstehen sind oder ob mit V. major vielleicht V. Phu L. gemeint ist, welche um diese Zeit vielfach als Arzneipflanze in Europa kultiviert wurde.

2) *V. Phu L.*, im Ural, Kaukasus und Armenien einheimisch, bei uns gelegentlich in Gärten kultiviert und hier und da verwildert, ist eine bis 2 m hohe Staude; der Stengel ist stielrund, die grundständigen Blätter sind länglich-lanzettlich, in den Stiel verschmälert, ganzrandig oder eingeschnitten, die Stengelblätter 3 bis 4 paarig fiederteilig mit ganzrandigen Abschnitten. Die weisslichen Blüten von sehr angenehmem Geruch stehen endständig in einer gedrungenen Doldenrispe.

Die unterirdischen Teile werden heute als Droge nicht mehr verwandt.

Die beiden beschriebenen Arten gehören einer gemeinschaftlichen Unterabteilung der Gattung Valeriana an, welche durch gleichförmige zwitterige Blüten ausgezeichnet ist.

Zu einer zweiten Unterabteilung : *Spica* rechnen die beiden folgenden Arten. Diese besitzen ungleichförmige Blüten, polygam-diözisch, die auf einigen Individuen grösser, mit herausragenden fruchtbaren Staubgefässen gestaltet sind, auf anderen viel kleiner mit eingeschlossenen sterilen Staubgefässen.

3) *V. dioica L.* durch ganz Mitteleuropa verbreitet, namentlich auf feuchten Wiesen. Sie wird etwa 30 cm. hoch und besitzt einen hohlen, gefurchten Stengel. Die Blätter der unfruchtbaren Seitenäste und die untersten Stengelblätter sind langgestielt, ungeteilt, eiförmig oder elyptisch, meist ganzrandig, die mittleren und oberen Stengelblätter sind sitzend,

leierförmig-fiederteilig, mit grossem Endabschnitt und lineal-länglichen, sparsam gezähnten Seitenabschnitten. Die Blüten sind weiss oder rötlich, gipfelständig und bilden eine zusammengesetzte Trugdolde. Sie sind geruchlos.

Die bewurzelten Rhizome wurden früher bei uns vielfach gesammelt und werden auch jetzt noch gelegentlich von der Landbevölkerung verwandt.

4) *V. celtica L.*, ein hochalpines Pflänzchen, überall in den Alpen verbreitet, aber kaum unter 2000 m. herabsteigend. — Der bis 12 cm. hohe, feste Stengel trägt in den Stiel verschmälerte, länglich-lanzettliche ganzrandige Grundblätter und nur wenige lineale Stengelblättchen. Am Ende steht eine pyramidenförmige Blütenrispe. Die kleinen Blüten, innen grünlich-gelb, aussen purpurn, besitzen einen starken Wohlgeruch.

Die Wurzeln dieser Pflanze wurden von jeher ganz besonders geschätzt. Sie waren der *Nardus celtica* oder *Spica* der Alten. Aus ihnen gewann man das hochbewertete *Nardenöl*. Man stellte zwar die *Spica celtica* oder *Spica romana* neben die *Spica indica* oder *Spica nardi*, worunter man die Lavendel, *Lavandula officinalis = L. Spica L.* verstand. Jedoch war die Baldriannatur unserer Pflanze wohl bekannt, und *Plinius* bezeichnet z. B. V. officinalis als *Nardus gallica*. Die therapeutische Verwendung dieser Droge war eine ähnliche wie die des Baldrians, jedoch war die Hauptverwendung derselben ihre Benützung zur Herstellung von wohriechenden Essenzen und Extrakten. Für Parfümeriezwecke wird die Droge auch jetzt noch vielfach verwandt, namentlich im Orient, wohin über Triest jährlich grosse Mengen dieser in den Alpen gesammelten Wurzeln exportiert werden. Bei den Alpenbewohnern steht der *Speik* oder *Spik* auch heute noch als Heilmittel und wohl auch als Zaubermittel in hohem Ansehen.

Was nun die *Anatomie und Histologie* der als Drogen benützten unterirdischen Teile (Rhizome und Wurzeln) dieser Pflanzen anbetrifft, so will ich mich bei der Schilderung an die am einfachsten gebaute *V. celtica* anlehnen, von welcher auch die beigegebenen Figuren 1 bis 4 stammen. Die Bilder sind nach Schnitten an frischem Material angefertigt.

V. celtica besitzt ein einfaches unverzweigtes, schräg, aufwärts verlaufendes Rhizom von 6 bis 8 cm. Länge und 1 bis 1,5 cm. Dicke. Am oberen Ende trägt dasselbe im Frühjahr eine Knospe, aus der später die Grundblätter und dazwischen der oberirdische Stiel heraustreten. Darunter sitzen die Ansätze und Reste der vorjährigen Grundblätter. Seitwärts — und zwar besonders an der nach unten gerichteten Seite des schräg wachsenden Wurzelstockes — trägt derselbe einzelne mehrere cm. lange bis 1 mm.

dicke Wurzeln. Gewöhnlich besitzt jedes Rhizom 1 oder höchstens 2, den anderen sehr zarten Wurzelchen gegenüber auffallend starke Wurzeln, welche senkrecht nach unten gerichtet sind und offenbar die hauptsächlichsten mechanischen und physiologischen Funktionen des ganzen Wurzelsystems zu erfüllen haben.

Auf dem Querschnitt zeigt eine solche Wurzel (Fig. 1 und 2) im Innern ein grosszelliges *Parenchym,* in welchem die *Gefässteile G* eingeschlossen sind. Die jüngeren Wurzeln besitzen meist einen triarchen Bau; in älteren kann man auch pentarche Bündel finden.

Gegen die primäre Rinde ist das Markparenchym durch eine deutliche *Endodermis E.* abgegrenzt. Das nach aussen folgende *Rindenparenchym Rp.* besitzt wiederum ziemlich grosse Zellen mit zahlreichen Interstitien dazwischen. Unter der aus einer Zellschicht bestehenden verkorkten *Epidermis Ep.* verläuft ebenfalls in einer Zellreihe die *Hypodermis H.* mit regelmässig gebauten grossen Zellen. Zwischen die Zellen der Epidermis sind die einzelligen *Wurzelhaare* eingeschaltet.

Das *Rhizom* (Fig. 3 und 4) besitzt ein *Mark M* mit stark verdickten Wandungen. In ihm liegen radiär angeordnet die *Gefässbündel,* dazwischen die *Markstrahlen Mst,* welche sich nach aussen fächerförmig erweitern. Im Gefässbündel ist der nach innen zu gelegene *Gefässteil G* vom peripher gelegenen *Siebteil S* zu unterscheiden. Jeder Gefässteil besteht aus 4 bis 5, meist in 2 Reihen angeordneten Spiralgefässen mit stark verdickten Wänden. Ein *Cambium* war nicht zu differenzieren. Die Zellen der *Endodermis E* sind stark verkorkt. Es folgt nach aussen weiter das *Rindenparenchym Rp.* die grosszellige, regelmässig gebaute *Hypodermis H* mit nach aussen verdickten Zellwänden und die einreihige *Epidermis Ep* mit aufliegenden Borkenresten.

Derselbe histologische Bau findet sich bei den Wurzeln und Rhizomen der anderen untersuchten Valerianaarten, nur zeigen die stärkeren Rhizome von V. officinalis und V. Phu ausserhalb der Gefässbündel verlaufend eine deutliche *Cambiumschicht.* Auch sind bei ihnen die Zellen des Markparenchyms zu grösseren Hohlräumen eingeschmolzen, und alte Wurzelstöcke weisen auf dem Längsschnitt makroskopisch sichtbare Höhlungen im Innern auf, welche meist durch horizontal verlaufende Lamellen gefächert sind.

Von besonderem Interesse sind die *Zelleinschlüsse.* Solche krystallinischer Art sind bei keiner der untersuchten Arten zu beobachten. Es kommen nur in Frage: *Stärkekörner, Oeltropfen* und ungeformte granulierte Massen.

Die *Stärkekörner* sind bei allen 4 Arten im den Zellen des Rinden-

parenchyms und der Hypodermis sowie des Markparenchyms und der Siebteile masssenhaft zu sehen. (Der Deutlichkeit der histologischen Struktur wegen sind die Stärkekörner sowie die anderen Zelleinschlüsse in den Figuren 1 bis 4 weggelassen.) Sie liegen meist zu mehreren zusammen und erreichen eine Grösse von 5 bis 10 μ; einzelne Körner werden wohl noch grösser.

Die etwa 10 μ grossen *Oeltropfen* zeigen bei den verschiedenen untersuchten Valerianaarten eine verschiedene Anordnung. Bei V. celtica ist ihre Verbreitung die gleiche wie die der Stärkekörner, von denen sie sich durch ihren hellen Glanz, ihre Färbbarkeit mit Alkanna und ihre Löslichkeit in Alkohol und Aether leicht unterscheiden. Sie treten besonders deutlich in Erscheinung, wenn die Stärkekörner durch Chloralhydrat zum Quellen und dadurch zum Verschwinden gebracht worden sind.

Im Gegensatz zu dieser Verteilung der Oeltropfen bei V. celtica ist bei den 3 anderen Valerianaarten das Vorkommen des Oeles ausschliesslich auf die einzellige Hypodermisschicht beschränkt. In dieser sieht man in einzelnen Zellen die grossen Oeltropfen — meist einzeln — liegen. Es ist von verschiedenen Autoren angegeben, dass die ölführenden Zellen der Hypodermis von V. officinalis durch ihre Struktur besonders ausgezeichnet wären, und Tschirch und Oesterle (1) bilden auch derartige Zellen ab, welche im Querschnitt eigenartige Wandverdickungen oder granulierte Einschnitte aufweisen. Ich habe wohl derartig geformte Zellen sowohl bei V. officinalis wie bei V. Phu in der Hypodermis ebenfalls gesehen, jedoch vermag ich nicht zu sagen, das gerade diese Zellen es wären, welche die Oeltropfen enthalten. Jedenfalls sieht man in Querschnitten häufig Oeltropfen in Zellen, welche keine derartig granulierten oder verdickten Wände besitzen.

Dagegen weisen die ölführenden Hypodermiszellen bei V. dioica einen deutlichen Unterschied in Bau und Struktur gegenüber den anderen Zellen auf. Besonders in Tangentialschnitten, wie ein solcher in Fig. 5 wiedergegeben ist, sieht man deutlich die grossen, langgestreckten, stark granulierten Zellen mit dem Oeltropfen darin sich von den anderen kleineren, weniger granulierten Hypodermiszellen abheben.

Es sei hierbei bemerkt, dass Granulationen, ungeformte körnige Massen gerade bei V. dioica in den Zellen des Rindenteiles nicht selten sind.

Wir haben also einen prinzipiellen Unterschied in der Verteilung des

(1) Tschirch und Oesterle : *Anatomischer Atlas der Pharmakognosie und Nahrungsmittelkunde*. — Leipzig, 1900.



Oeles bei V. celtica auf der einen und den 3 anderen Valerianaarten auf der anderen Seite. Der Grund hierfür dürfte vielleicht in den biologischen Verhältnissen dieser Pflanzen zu suchen sein.

Man darf wohl annehmen, dass die ätherischen Oele in den Wurzeln von Pflanzen die Aufgabe haben diese Organe vor Frass und Beschädigung durch in der Erde lebende Insekten, Schnecken u. a. sowie durch ihre desinfizierenden Eigenschaften vor dem Eindringen von Bakterien zu schützen. Daher sehen wir das Oel bei den 3 Valerianaarten gerade in der unmittelbar unter der deckenden Epidermis liegenden Zellschicht. Die Wurzel und Rhizome dieser Pflanzen werden also von einen Oelmantel umgeben und so geschützt.

Viel ausgiebiger ist der Schutz des ätherischen Oeles bei V. celtica. Bei dieser Pflanze sind die sämtlichen Gewebe von Wurzel und Rhizom durchsetzt von öltragenden Zellen, gewissermassen von Oel durchtränkt. Die zarten Gebilde dieser Pflanze bedürfen aber auch eines recht ergiebigen Schutzes. Die einzelne Pflanze wird, worauf oben schon hingewiesen wurde, immer nur von ein oder zwei vom Rhizom senkrecht nach unten wachsenden, dünnen Wurzeln mit Nährstoffen versorgt und im Erdreich festgehalten. Dabei wächst sie als hochalpine Pflanze auf steinigem Untergrund und schickt ihre Wurzelchen zwischen Ritzen und Spalten der Steine nach unten. Sie ist daher bei den häufigen Verschiebungen des Bodens nach Regengüssen, bei Stürmen, Schneeschmelze u. a. oft Verletzungen ihrer Wurzelteile durch die vorbeischiebenden Steine ausgesetzt und erleidet dabei leicht Verluste an ihren oberflächlichen Zellschichten. Besässen nur diese Schichten wie bei den anderen Valerianaarten das schützende Oel, so wäre eine solche oberflächlich verletzte Wurzel oder dünnes Rhizom Schädlingen ausgesetzt und dadurch die ganze nur auf wenige Wurzeln als Nahrungsleiter und Stütze angewiesene Pflanze gefährdet.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den 3 anderen untersuchten Valerianaarten. Diese wachsen in der Ebene oder niederem Gebirgsland auf lockerem Wiesen- oder Waldboden, sind also an ihren Wurzeln nicht so leicht mechanischen Verletzungen ausgesetzt wie V. celtica. Es wird daher im Allgemeinen der Schutz der mantelförmigen Oelschicht genügen. Ausserdem verfügt bei diesen Arten jede einzelne Pflanze über ein viel grösseres Wurzelsystem, welches ihr von allen Seiten Nahrung zuführt und Halt gewährt, sodass es noch keine Gefahr für die ganze Pflanze bedeutet, wenn wirklich die eine oder andere Wurzel oder auch ein Stück des Rhizoms zu Grunde geht.

Wir sehen aber auch bei diesen drei Arten Unterschiede im Bau des Wurzelsystems, welche wir vielleicht in Zusammenhang bringen dürfen mit einem grösseren oder geringeren Gehalt an ätherischem Oel.

In allen Fällen handelt es sich um ein gegliedertes Rhizom, welches mit sehr zahlreichen Wurzeln besetzt ist. Man kann aber zwei Arten verschiedener Formen von Rhizomen unterscheiden. Entweder besitzen die Pflanzen — wenigstens in der ursprünglichen Anlage — einen verzweigten Wurzelstock, oder sie haben ein Wurzelsystem mit Ausläufern. Im letzteren Falle entsendet ein als Zentralknollen oder Zentralwurzelstock figurierender Speicherspross, dessen zugehörige Basalregion abstirbt, nach verschiedenen Seiten Ausläufer. Diese Ausläufer verdicken sich an ihrer Spitze knollenartig und bilden auf diese Weise Nebenknollen oder Nebenwurzelstöcke, die ihrerseits wieder Ausläufer entsenden. So entsteht ein weitverzweigtes, im Boden sich oft weithin erstreckendes Wurzelgeflecht.

Diese beiden Typen im Bau des Wurzelstockes finden wir bei den untersuchten Baldrianarten, und zwar besitzen *V. sambucifolia Mikan* und *V. dioica L.* stets Rhizome mit Ausläufern, *V. Phu L.* immer nur einen verzweigten Wurzelstock ohne Ausläufer, und bei *V. officinalis L.* kommen beide Typen vor. Und zwar scheint es, als ob die grössere oben als α) *altissima Mikan* bezeichnete Form regelmässig Ausläufer triebe, die zweite, an trockneren Standorten wachsende Form : β) *angustifolia* Tausch = *V. minor* Koch (= *V. Mikanii*?) jedoch einen verzweigten Wurzelstock besitzt, aber keine Ausläufer treibt.

Die Vermutung liegt nahe, dass die Verschiedenheiten in der Form des Rhizoms abhängig sind vom Standort der Pflanze. Die in feuchten Gebüschen und auf feuchten Wiesen, also in sehr lockerem, nassen Boden wachsenden Arten V. sambucifolia und V. dioica haben ein lockeres, durch Ausläufer weitverzweigtes Wurzelgeflecht, ebenso wie man bei Bäumen, die an feuchten Standorten, z. B. an Flussufern oder auf morastigem Grunde wachsen, keine tiefgehenden Pfahlwurzeln findet, sondern nur ein oberflächlich sich ausbreitendes Wurzelsystem. Der Grund hierfür liegt bekanntlich einerseits in den Verhältnissen der Ernährung, andererseits in den bei den verschiedenen Standorten verschiedenen Anforderungen, welche an die Wurzel gestellt werden.

Eine von den Pflanzenphysiologen festgestellte Tatsache ist es ferner, dass die Sekretbildungen in der Pflanze, namentlich bei Produktion der riechenden ätherischen Oele bei weitem intensiver vor sich gehen bei Pflanzen an einem trockenen, sonnigen Standort als im tiefen Waldesschatten oder in feuchten Lagen. Man könnte daher wohl auf die Ver-



mutung kommen, dass auch beim Baldrian diejenigen Formen besonders reich an Oel seien, welche einen sonnigen, trockenen Standort bevorzugen. Betrachten wir von diesem Gesichtspunkt aus die Unterarten der V. officinalis, so würde die zweite im Wuchse zartere Form die vermutlich ölreichere sein. Es ist dies die Form ohne Wurzelausläufer.

Das deutsche Arzneibuch macht keinen Unterschied zwischen diesen beiden Formen. Es giebt an : « Seitlich trägt es (scil. das Rhizom) kurze beblätterte Zweige oder Reste von Ausläufern », lässt also die Wurzelstöcke beider Formen zu. Auch in den verschiedenen Kommentaren und pharmakognostischen Lehrbüchern wird auf diese Unterscheidung keine Rücksicht genommen. Meist wird nur das Ausläufer treibende Rhizom beschrieben. In einem viel gebrauchten Handbuche ist sogar zur Unterscheidung gegenüber dem Wurzelstock von V. Phu angegeben, dass die Rhizomstücke nur auf einer Seite mit Wurzeln besetzt seien, während naturgemäss auch Rhizomzweige eines Wurzelstockes der ausläuferfreien Form von V. officinalis dasselbe Verhalten zeigen müssen.

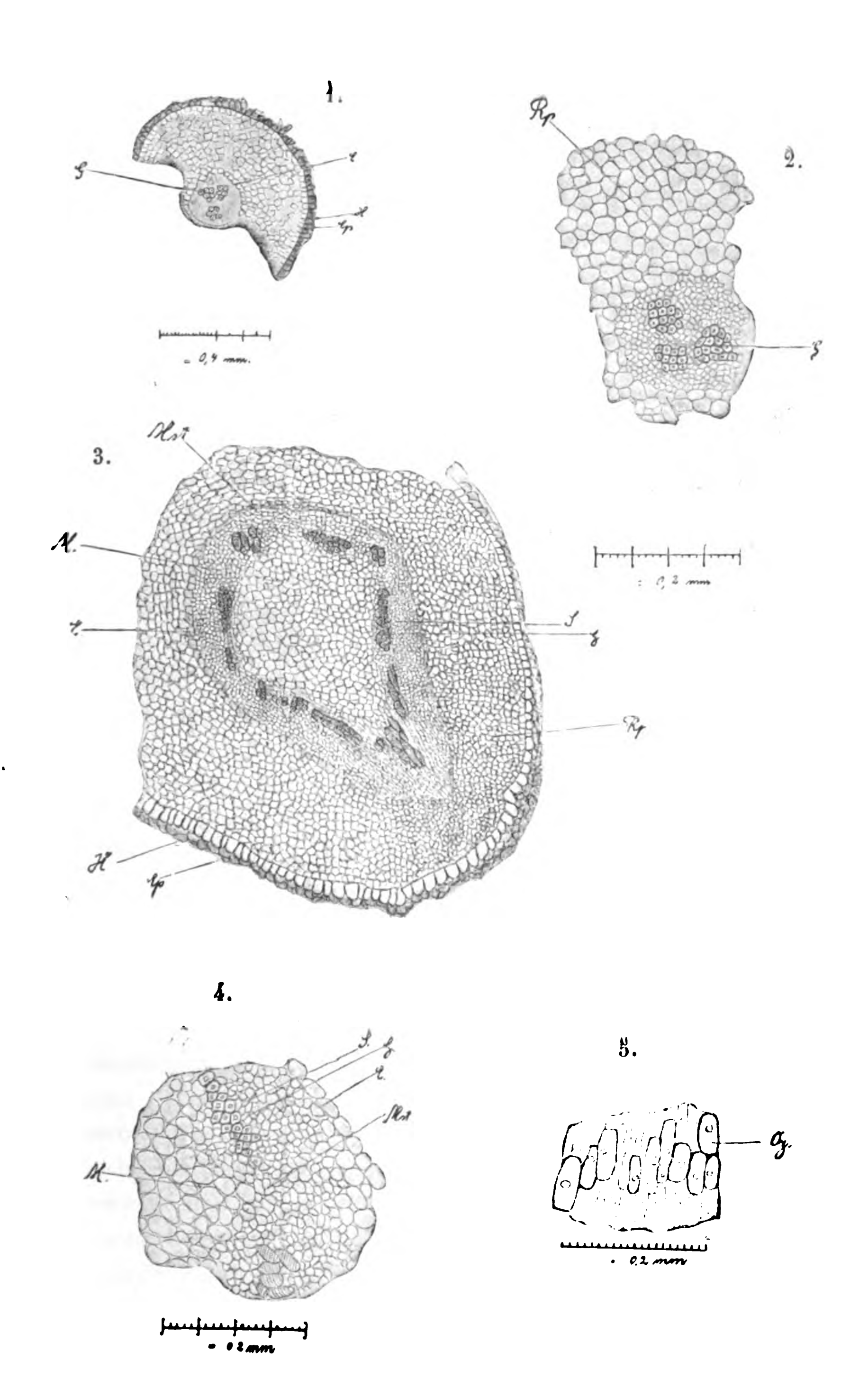
Die Erfahrung scheint aber ergeben zu haben, dass in der Wertigkeit ein Unterschied zwischen diesen beiden Formen von V. officinalis besteht. Als die beste deutsche Art gilt die Harzer Droge, welche von einer im Gebirge und zwar an trockenen, sonnigen Stellen gezogenen Pflanze stammt, und über die Stammpflanze des Baldrians aus Derbyshire haben DRABBLE und UPSHER SMITH (1) kürzlich Mitteilungen gemacht Danach ist dieselbe ausschliesslich *V. Mikanii Syme.* Dieselbe soll nach diesen Autoren vorwiegend auf Kalkboden wachsen.

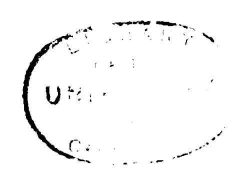
Nach diesen Ueberlegungen dürfte es empfehlenswert erscheinen zu untersuchen, ob tatsächlich, wie ich vermute, die ausläuferlose Form der V. officinalis die ölreichere sei und ob die Verschiedenheiten in dem Bau des Rhizomes und des Oelgehaltes bei den verschiedenen Formen sich in der Züchtung als konstante Merkmale erweisen. Gerade in Deutschland, wo die Verwendung nur der kultivierten Pflanzen gestattet ist, wäre es äusserst wünschenswert, wenn eine bestimmte in der Kultur beständige Form bezeichnet werden könnte, die auch besonders reich an ätherischem Oele ist.

Jena, im Juli 1905.

---

(1) DRABBLE und UPSHER SMITH : Pharm. journ., 1905, S. 701,


1.
2.
3.
4.
5.
= 0,4 mm.
= 0,2 mm
= 0,2 mm
= 0,2 mm



Aus dem pharmakologischen Laboratorium des Kaiserlichen Gesundheitsamts in Berlin.

Zur Kenntnis der Ausscheidung der Borsäure

Nebst einem Anhang : Borsäureliteratur

von

Dr E. ROST,
Regierungsrat und Privatdozent.

Für eine Reihe von chemischen Stoffen ist durch neuere Versuche die Kenntnis von den *Wegen,* der *Grösse* und der *Schnelligkeit* ihrer Ausscheidung nicht unwesentlich erweitert worden.

Beiweitem nicht immer ist die *Niere* das Organ, welches die Abscheidung der körperfremden oder schon normalerweise vorkommenden, aber im Ueberschuss im Blut kreisenden Stoffe besorgt. So erfolgt die Abscheidung von Morphin, Eisen- und Strontiumsalzen, wenn sie unmittelbar in das Blut eingebracht werden oder vom Unterhautzellgewebe dorthin gelangt sind, bekanntlich vorzugsweise in den *Magen* und *Darm,* und bei Vergiftungen mit Quecksilber-, Blei- und Wismutsalzen ist eine Elimination in den Verdauungsschlauch hinein festgestellt, wobei Mund-, Magen-, Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut sich den verschiedenen Verbindungen gegenüber verschieden verhalten(1). Auch sonst hat sich für viele Stoffe eine Ausscheidung in den Magen und Darm hinein experimentell am Menschen oder am Tier auffinden lassen, wobei aber nur in den wenigsten Fällen erwiesen ist, ob diesen Befunden mehr als eine rein wissenschaftliche Bedeutung zukommt(1).

Auch einen Uebergang von chemischen Stoffen in den *Schweiss*(1), in den *Speichel*(1) und in die *Milch*(1) hat man beobachtet und auf letzterem Wege sogar eine medikamentös zu verwertende Jod- oder Quecksilbermilch durch Verfütterung von Jod- oder Quecksilberverbindungen an

(1) Vergl. hierzu u. a. meinen Aufsatz in « Die Deutsche Klinik am Eingang des XX. Jahrhunderts » : *Ueber die Ausscheidung von Arzneimitteln aus dem Organismus.* Bd. I, 1902, p. 172.

Kühe und Ziegen zu erzielen versucht(1). Da es bei Eingabe einiger Stoffe gelungen war, Spuren derselben im Schweiss wiederzufinden, hat man gehofft, durch Schwitzkuren und dergl. diese Abgabe auf dem Wege der Haut steigern zu können. Diese Erwartungen haben sich aber nicht erfüllt. Wenn man — noch dazu mit Proben, die ausserordentlich geringe Mengen eines Stoffes nachzuweisen gestatten — aus dem positiven Ausfall solcher Reaktionen auf eine unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen schon stattfindende, durch ein gesteigertes Schwitzen sich aber steigern lassende nennenswerte Abscheidung durch die Haut schliesst, so fehlen für diese Folgerungen die sicheren Voraussetzungen. Die richtige Beurteilung dieser Verhältnisse basiert auf der ziffernmässig erbrachten Grösse der Ausscheidung(2).

Es ist eben der Befund, dass in der einen oder anderen Abscheidung des Körpers sich chemische Stoffe vorfinden, an sich von geringer Bedeutung; diese Tatsache gewinnt erst an Wert, wenn durch quantitative Versuche erwiesen wird, wieviel von der eingeführten Menge und in welchem Zeitraum auf diesem Wege den Organismus verlässt.

Es liegen ferner Beobachtungen vor, dass die Elimination von Stoffen an einer und derselben Stelle zu den verschiedenen Zeiten wechselnd (intermittierende Bleiausscheidung in den Darm) verlaufen kann und dass bereits bestehende *Erkrankungen* der betr. *Ausscheidungsorgane* auf die Grösse und Schnelligkeit der Elimination verzögernd einwirken, wie die Ausscheidung der Borsäure bei parenchymatös erkrankten Nieren langsamer von statten gehen soll als bei gesunden(3). Ist aber ein Stoff wie die Salizylsäure fähig, die Ausscheidungsorgane zu schädigen und krank zu machen, so kann der Stoff seinerseits die Ursache werden, dass er schliesslich bei längerem Gebrauch langsamer als im Anfang aus dem Körper abgestossen wird. Während aber für die Salizylsäure und für vergiftende Mengen von Quecksilber- und Wismutverbindungen, die unter die Haut, auf grössere Wundflächen usw. gebracht werden, eine solche Schädigung

---

(1) Vergl. hierzu u. a. meinen Aufsatz in « Die Deutsche Klinik am Eingang des XX. Jahrhunderts » : *Ueber die Ausscheidung von Arzneimitteln aus dem Organismus.* Bd. I, 1902, p. 172.

(2) Neuerdings ist auch mit der Möglichkeit eines Uebergangs chemischer Stoffe, so des Methylalkohols, in die *Tränen* gerechnet worden. R. Hunt : *The toxicity of methylalkohol.* Johns Hopkins Hospital Bulletin. Vol. XIII, 1902, N° 137.

(3) Vergl. hierzu Jenny : *Ueber die Beeinflussung der Jodkaliumausscheidung durch Diuretica nebst Untersuchungen über die Ausscheidung bei Nephritikern.* (Unter Heffter.) Diss. Bern. 1904.

der Ausscheidungsstätten als feststehend angenommen und durch den Uebertritt beträchtlicher Mengen dieser Stoffe in den Harn bezw. Dickdarm (und Mund) bewiesen werden kann, erscheint es nicht ausreichend, z. B. in einer bei Antipyringebrauch entstandenen Hautblase Antipyrin qualitativ nachgewiesen zu haben, um die Schädigung der Haut in ursächlichen Zusammenhang mit dem Durchtritt von Antipyrin durch dieselbe zu bringen. Die neueren Erfahrungen über die Grösse der Ausscheidung einiger chemischer Stoffe z. B. des Jods durch die Haut lassen solche Schlüsse als nicht genügend gestützt erscheinen, worauf bei Besprechung der im gleichen Sinn ausgefallenen Versuche, Borsäure im Schweiss nachzuweisen, einzugehen sein wird.

Auch liegt ein reiches Beobachtungsmaterial über die Beeinflussung der Grösse und des zeitlichen Ablaufs der Ausscheidung chemischer Stoffe mit dem Harn und anderen Exkreten durch *verschiedene physiologische Verhältnisse* (Plethora, Diurese usw.) oder *krankhafte Zustände* (Schilddrüsenerkrankungen usw.) vor.

Für die Ermöglichung eines Einblicks in die Ausscheidungsverhältnisse und damit in die Schicksale eines in den Organismus eingeführten chemischen Stoffes erwächst also als erste Aufgabe die Notwendigkeit der Feststellung, ob die Gesamtmenge eines in den Magen eingeführten Stoffes in dem Harn, unverändert oder in Form von Umwandlungsprodukten, wiederzufinden ist. Eventuell ist zur Beantwortung dieser Frage eine länger fortgesetzte Beobachtungszeit als die üblichen 1 oder 2 Tage erforderlich. Dann sind die übrigen Ausscheidungen des Körpers auf ihre etwaige Beteiligung an der Entfernung eingeführter Stoffe aus dem Organismus zu untersuchen und ihr Anteil an der Elimination ebenfalls ziffernmässig festzustellen. Nach mancherlei Richtung hin wird es auch von Wert sein zu wissen, ob durch Abänderung äusserer Bedingungen, z. B. vergrösserte Harnbildung infolge reichlichen Wassertrinkens oder Einnahme harntreibender Mittel, die Grösse und die Schnelligkeit der Ausscheidung mit dem Harn sich willkürlich verändern lässt.

Was im besonderen die **Borsäure** und den **Borax** anlangt, so sind die verschiedenen in Betracht kommenden Ausscheidungsmöglichkeiten seit der grundlegenden Untersuchung BINSWANGERS (1846) (2), der in exakter Weise auch die Frage der Ausscheidung an sich selbst bearbeitete, mannigfach untersucht worden. Abgesehen von JAY (107), der die Elimination der Borsäure im Harn verfolgte, waren aber bis zum Jahre 1902, als die im pharmakologischen Laboratorium des Kaiserl. Gesundheitsamts aus-



geführten, einen Teil der pharmakologischen Untersuchung über die Wirkungen der Borsäure und des Borax (23-26) darstellenden Ausscheidungsversuche von *mir* (24,109) und Sonntag (110) veröffentlicht wurden, quantitative Versuche nicht angestellt worden. Ueber diese *nach verschiedenen Richtungen* hin *neuerdings erweiterten* Untersuchungen soll im Zusammenhang mit der Besprechung der neueren einschlägigen Literatur [Wiley (33)] nachstehend berichtet werden.

Die Versuche I—III sind bereits in den Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt (24,120) veröffentlicht, die Versuche IV—XI teilweise im Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteilg 1903 (109). Die Versuche XII—XX sind im Jahre 1905 angestellt worden.

Bei der Ausführung dieser Versuche bin ich wiederum aufs dankenswerteste durch Herrn Dr G. Sonntag unterstützt worden.

Schon Binswanger (1846) (2) hat im Harn bei Selbstversuchen und im Harn von Kranken den Beginn und das Ende der Ausscheidung der eingeführten Borsäure durch Prüfung mit der grünbrennenden Borsäureäthylesterflamme festgestellt und überdies die Borsäure aus dem Harn in glänzenden, weissen, schuppigen Blättchen wiedergewonnen. Später hat Jay (1897) (107) unter Anwendung eines im wesentlichen auf der Destillation der Borsäure mit Methylalkohol beruhenden Verfahrens die Borsäure im Harn quantitativ zu bestimmen gesucht. Neuerdings hat Wiley (1904) (33) bei einer grösseren Zahl von Personen, die täglich eine bestimmte Menge Borsäure oder Borax einnahmen, Borsäure zahlenmässig im Harn ermittelt. Die dabei angewendete Methode ist diejenige von Thompson (Suttons Volumetric Analysis. 8. Aufl., S. 98), über die ich Einzelheiten nicht habe finden können. (Vergl. den Schluss der Abhandl.)

Die eigenen Versuche über die Ausscheidung der Borsäure beim Menschen wurden zur Beantwortung folgender Fragen angestellt :

1. *Welche Mengen der in einmaliger Dosis eingeführten Borsäure scheidet der Organismus mit dem Harn aus und in welchem Zeitraum entledigt er sich derselben?*

Ist die Borsäure mit dem Harn ausspülbar?

2. *Wie verläuft die Ausscheidung im Harn, wenn Borsäure wiederholt aufgenommen wird?*

3. *Beteiligen sich noch andere Ausfuhrstätten bei der Ausscheidung der Borsäure aus dem Organismus?*

a) *Wird Borsäure auf die Magendarmschleimhaut abgeschieden?*

b) *Tritt Borsäure in den Speichel über?*

c) *Tritt Borsäure in die Milch über?*

d) *Tritt Borsäure in den Schweiss über?*



Methodik: Bezüglich der für die quantitative Bestimmung der Borsäure in wässerigen Lösungen, Lebensmitteln usw. zur Verfügung stehenden Methoden, kann auf die soeben erschienene kritische Zusammenstellung K. WINDISCHS (1) verwiesen werden. In den nunmehr zu beschreibenden Versuchen wurde die Borsäure durch *Titration* bestimmt und zwar in der phosphorsäurefrei gemachten Aschelösung. Nachdem POLENSKE (136) durch ausgedehnte Versuche festgestellt hatte, dass das Titrationsverfahren der Borsäure mit Natronlauge in Gegenwart von Mannit (als einem der neutral reagierenden mehrwertigen Alkohole, welche eine Boraxlösung sauer machen und einer Borsäurelösung eine stärkere Azidität verleihen, sie aktivieren) für die Bestimmung der dem Fleisch beim Konservieren zugesetzten Borsäure brauchbar ist, konnte die Anwendbarkeit dieses Verfahrens für die Ermittelung der Borsäure im Harn durch systematische Versuche an Harn, dem Borsäure in bekannter Menge zugesetzt war, und an borsäurefreiem Harn erwiesen werden.

5 solche Versuche mit Harn, dem Borsäure (2) zugesetzt worden war, ergaben :

	I.	II.	III.	IV.	V.
Verwendete Harnmenge. . . .	1000 c.c.	1000 c.c.	1000 c.c.	100 c.c.	100 c.c.
Borsäure zugesetzt	1,000 gr.	1,000 gr.	1,000 gr.	0,100 gr.	0,050 gr.
Borsäure gefunden	0,995 gr.	0,994 gr.	1,005 gr.	0,099 gr.	0,0512 gr.

Weiter wurde ein nach Einnahme von 2 gr. Borsäure in 8 Stunden gelassener Harn verarbeitet. Der Harn wurde in 2 gleiche Teile geteilt, worauf dem einen 0,5 gr. Borsäure zugesetzt wurden. Auch diese zu borsäurehaltigem Harn noch obendrein zugesetzte Borsäure liess sich ohne Verlust wiederfinden :

DIE VERWENDETE HARNMENGE NACH BORSÄURE-EINNAHME WIRD AUF 1/2 L. AUFGEFÜLLT.		
Borsäure ausserdem zugesetzt	—	0,500 gr.
Borsäure gefunden	0,294 gr.	0,794 gr.
Von der zugesetzten Borsäure wieder gefunden	—	0,500 gr.

(1) K. WINDISCH : *Die Bestimmung der Borsäure.* Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- und Genussmittel. 1905, Band 9, Seite 641.

(2) Für sämtliche Versuche dieser Abhandlung kam ein und dasselbe Präparat einer mehrfach umkristallisierten Borsäure zur Verwendung.



Versuche mit *borsäurefreiem Harn* ergaben, dass in der phosphorsäurefrei gemachten Aschelösung von je 100 c.c. von verschiedenen Harnen, die in gleicher Weise hergestellt war, 0,05, 0,15 und 0,20 c.c. Natronlauge (1) verbraucht wurden. Hierdurch sind die Grenzen für die Genauigkeit gezogen; eine Korrektur anzubringen empfahl sich nicht, noch war sie erforderlich. Bei den zu beschreibenden Versuchen am Menschen, bei denen das allmähliche Abklingen der Borsäureausscheidung verfolgt wurde und wobei grosse Mengen Harn verarbeitet werden mussten, wurden diejenigen Harnmengen, die 2 c.c. oder weniger Natronlauge verbrauchten, für die Berechnung nicht mehr berücksichtigt.

Aus diesen Vorversuchen, die neuerdings mit demselben Ergebnis wiederholt wurden, konnte gefolgert werden, dass « die einem Harn zugesetzte Borsäure so genau wie in wässeriger Lösung bestimmt werden kann (2) ».

Der *Gang der Analyse* war folgender :

Der Harn wird in der Regel in der *Gesammtmenge*, nur bei Tagesharnen, die soviel Borsäure enthielten, dass *einmal* in den angesäuerten Harn eingetauchtes Curcumapapier nach dem Trocknen eine intensive Rotfärbung zeigte, in *Teilmengen* von mindestens 300 c c., *stets aber in 2 Parallelversuchen*, bei alkalischer Reaktion eingedampft und verascht. Die mit heissem Wasser hergestellte Aschenlösung wird zur Entfernung der Phosphorsäure mit Salzsäure angesäuert, mit Eisenchloridlösung im Ueberschuss versetzt, bis zum Sieden erhitzt, mit Natronlauge neutralisiert, schnell abgekühlt, auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt und rasch filtriert. Von der filtrierten phosphorsäurefreien Flüssigkeit werden *Teile* (3) wiederum in Parallelversuchen, zur Entfernung der Kohlensäure mit Salzsäure im Erlenmeyerkölbchen angesäuert und mit aufgesetztem Steigrohr 10 Minuten lang gekocht. Nach dem schnellen Abkühlen erfolgte zur Ermöglichung des Titrierens der Borsäure die vorherige Neutralisierung der Salzsäure durch Natronlauge anfänglich unter Verwendung von Methylorange als Indikator, später zweckmässiger und bequemer nach Jones (135) durch Kaliumjodid und Kaliumjodat, wodurch die Säuren vollständig neutralisiert werden unter Abscheidung von Jod, das durch

(1) 1 c.c. Natronlauge entsprach hier wie überhaupt im ersten Teil der Versuche 0,00605 gr. Borsäure.

(2) Sonntag (110), p. 119.

(3) Die Teilmengen wurden umso grösser gewählt, je geringer die Borsäuremengen im Harn waren, so dass jedesmal eine möglichstgrosse Anzahl c.c. Natronlauge verbraucht wurde.

Zusatz von Natriumthiosulfatlösung gebunden wird. Die nunmehr neutrale (ungefärbte) Flüssigkeit wird unter Verwendung von Phenolphtaleïn als Indikator mit einer durch Baryt kohlensäurefrei gemachten Natronlauge bis zum deutlichen Umschlag in Rot titriert und zwar unter allmählichem Zusatz von 4—5g Mannit. Der Eintritt der bleibenden Rotfärbung erfolgt scharf. Als Endergebnis wird das Mittel aus den zwei Parallelunter-suchungen mit je 2 Titrierungen, die untereinander übereinstimmen müssen, genommen. Ist die Ausfällung der Phosphorsäure nicht völlig gelungen, so dass noch mit Ammoniummolybdatlösung schnell eine gelbe Färbung oder Fällung hervorrufende Mengen von Phosphorsäure vorhanden sind, so wird die Fällung im Filtrat wiederholt, wie in den Versuchen I, II und III (s. vorher), was ohne Verlust an Borsäure geschehen kann.

Die Vorteile der Neutralisierung mit Kaliumjodid und Kaliumjodat bestehen darin, dass diese sehr schnell und sicher auszuführen ist, indem man einfach eine ausreichende Menge einer gesättigten Kaliumjodatlösung, die 10 % Kaliumjodid enthält, zusetzt und dann soviel Natriumthiosulfat-lösung zufliessen lässt, bis die Flüssigkeit farblos ist, ferner dass ein besonderer Indikator (Methylorange) nicht notwendig ist, was insofern einen Fehler ausmachen kann, als bei Gegenwart von Phosphorsäure die gegen Methylorange neutrale Lösung — da die Reaktion der Phosphate gegen Methylorange und Phenolphtaleïn verschieden ist, — sich gegen Phenolphtaleïn noch sauer verhält, so dass ein zu hoher Wert für Borsäure sich ergeben würde, und endlich, dass durch Vermeidung des Methyl-oranges die Titrierung nicht in einer gelblich gefärbten, sondern in einer ungefärbten Lösung erfolgt, in der der Umschlag in Rot sich viel schärfer vollzieht. (Ueber die Anwendung desselben Indikators (Phenolphtaleïn) vor und nach dem Zusatz von Mannit vergl. WINDISCH (138) S. 659.)

1. *Welche Mengen der in einmaliger Dosis eingeführten Borsäure scheidet der Organismus mit dem Harn aus und in welchem Zeitraum entledigt er sich derselben?*

Eine *einmalige* Menge von **3 gr.** Borsäure wurde von 3 verschiedenen Personen in folgender Weise ausgeschieden :

VERS. No	BEOBACHTUNGSZEIT	BORSÄURE IM HARN AUSGESCHIEDEN	
		in gr.	in Prozenten der eingeführten Mengen
I.	77 Stunden	2,679	89,30
II.	96 »	2,931	97,7
III.	108 »	3,048	101,59

Hieraus ergibt sich, dass abgesehen vom Versuch I an S., der orien-tierend war und deshalb nur auf 77 Stunden ausgedehnt wurde, praktisch



gesprochen, die gesamte dem Körper zugeführte Menge Borsäure im Harn wieder gefunden wurde Wenn auch diesen durch Summation von mehr als 20 Einzelwerten entstandenen Zahlen nicht eine absolute Sicherheit zukommt, so kann doch als sicher hieraus entnommen werden, dass die Ausscheidung der innerlich genommenen Borsäure jedenfalls ohne nennenswerten Verlust mit dem Harn erfolgte.

Im einzelnen verliefen diese Versuche folgendermassen :

Stunden	Versuch I. (S.)			Versuch II. (R.)			Versuch III. (W.)		
	Harn-Menge in c.c.	Borsäure in gr.	Borsäure Prozent der eingeführten Menge	Harn-Menge in c.c.	Borsäure in gr.	Borsäure Prozent der eingeführten Menge	Harn-Menge in c.c.	Borsäure in gr.	Borsäure Prozent der eingeführten Menge
1	—			50	0,055	1,83 %	63	0,127	4,23 %
2	—			85	0,202	6,73 »	78	0,192	6,40 »
3	—			115	0.278	9,27 »	100	0,185	6,17 »
4	—			150	0,225	7,50 »	76	0,130	4,33 »
5	—			180	0,320	10,67 »	70	0,125	4,17 »
6	—	1,229	40,97 %				86	0,150	5,00 »
7	—			102	0,240	8,00 »	44	0,088	2,93 »
8	—						46	0,098	3,27 »
9	—			330	0,404	13,47 »	55	0,101	3,37 »
10	—						60	0,091	3,03 »
11	—						108	0,188	6,27 »
12	—								
1—12	—	1,229	40,97 »	1012	1,724	57,47 »	786	1,475	49,17 »
13—14	—	0,606	20,20 »	285	0,263	8,77 »	—	0,191	6,37 »
15—16	—						138	0,210	7,00 »
17—24	—			260	0,291	9,70 »	—	0,305	10,17 »
13—24	—	0,606	20,20 »	545	0,554	18,47 »	—	0,706	23,53 »
während d. 1. Tages	—	**1,835**	**61,17** »	1557	**2,278**	**75,93** »	—	**2,181**	**72,70** »
25—36	—	0,481	16,03 »	—	0,303	10,10 »	—	0,167	5,57 »
37—48	—	0,169	5,63 »	—	0,131	4,37 »	—	0,212	7,07 »
während d. 2. Tages	—	**0,650**	**21,67** »	—	**0,434**	**14,47** »	—	**0,379**	**12,63** »
49—60	—	0,108	3,60 »	—	[0,090]	[3,00] »	—	0,146	4,87 »
61—72	—	0,063	2,10 »	—	0,067	2,23 »	—	0,131	4,37 »
während d. 3. Tages	—	**0,171**	**5,70** »	—	**0,157**	**5,23** »	—	0,277	9,23 »
73—77	—	0,023	0,77 »	Stunden 73—84	0,038	1,27 »	Stunden 73—84	0,122	4,07 »
—	—	—	—	85—96	0,024	0,80 »	85—86	0,055	1,83 »
—	—	—	—	während d. 4. Tages	**0,062**	**2,07** »	während d. 4. Tages	**0,177**	**5,90** »
							97—108	0,034	1,13 »

Die mit dem Morgenkaffee genommene Borsäure (3 gr.) war nach 12 Stunden bei S. zu 40,97 Prozent, bei R. zu 57,47 Prozent und bei W. zu 49,17 Prozent, d. h. etwa zur Hälfte, aus dem Körper heraus. Zur Abscheidung der anderen Hälfte brauchte der Körper — soweit sich dies ziffernmässig verfolgen liess — die 7- bis 8 fache Zeit.

Von dieser einmaligen Gabe von 3 gr. waren ausgeschieden :

	Vers. I (S) in gr.	Vers. II (R) in gr.	Vers. III (W) in gr.	Vers. IV (W) in gr.	Vers. V (W) in gr.	Vers. VI (W) in gr.	Vers. VII (R) in gr.	Vers. VIII (W) in gr.
Nach 12 St.	1,229	1,724	1,475	1,548	1,438	1,496	1,729	1,444
» 24 »	1,835	2,278	2,181	2,153	2,065	2,088	—	—
» 48 »	2,485	2,712	2,560	2,657	—	—	—	—
» 72 »	2,656	2,869	2,837	—	—	—	—	—
» 96 »	—	2,931	3,014	—	—	—	—	—
» 108 »	—		3,048	—	—	—	—	—

wobei die Ergebnisse der Versuche IV. bis VIII. hier angefügt sind.

Stellt man die Werte für die in den einzelnen Stunden ausgeschiedenen Mengen Borsäure graphisch dar (der Abhandlung SONNTAGS (S. 122 und 123)(1) entnommen), so ergibt sich :

Die Kurve stieg bei R. von einem niedrigen Wert in der ersten Stunde steil in der zweiten Stunde an, erreichte den Gipfel in der dritten Stunde; bei W. erhob sie sich von einem etwas höheren Wert (als bei R.) in der ersten Stunde während der nächsten Stunde auf ihren höchsten Punkt, blieb in der dritten Stunde fast auf derselben Höhe und fiel dann mit einzelnen Schwankungen ganz allmählich ab.

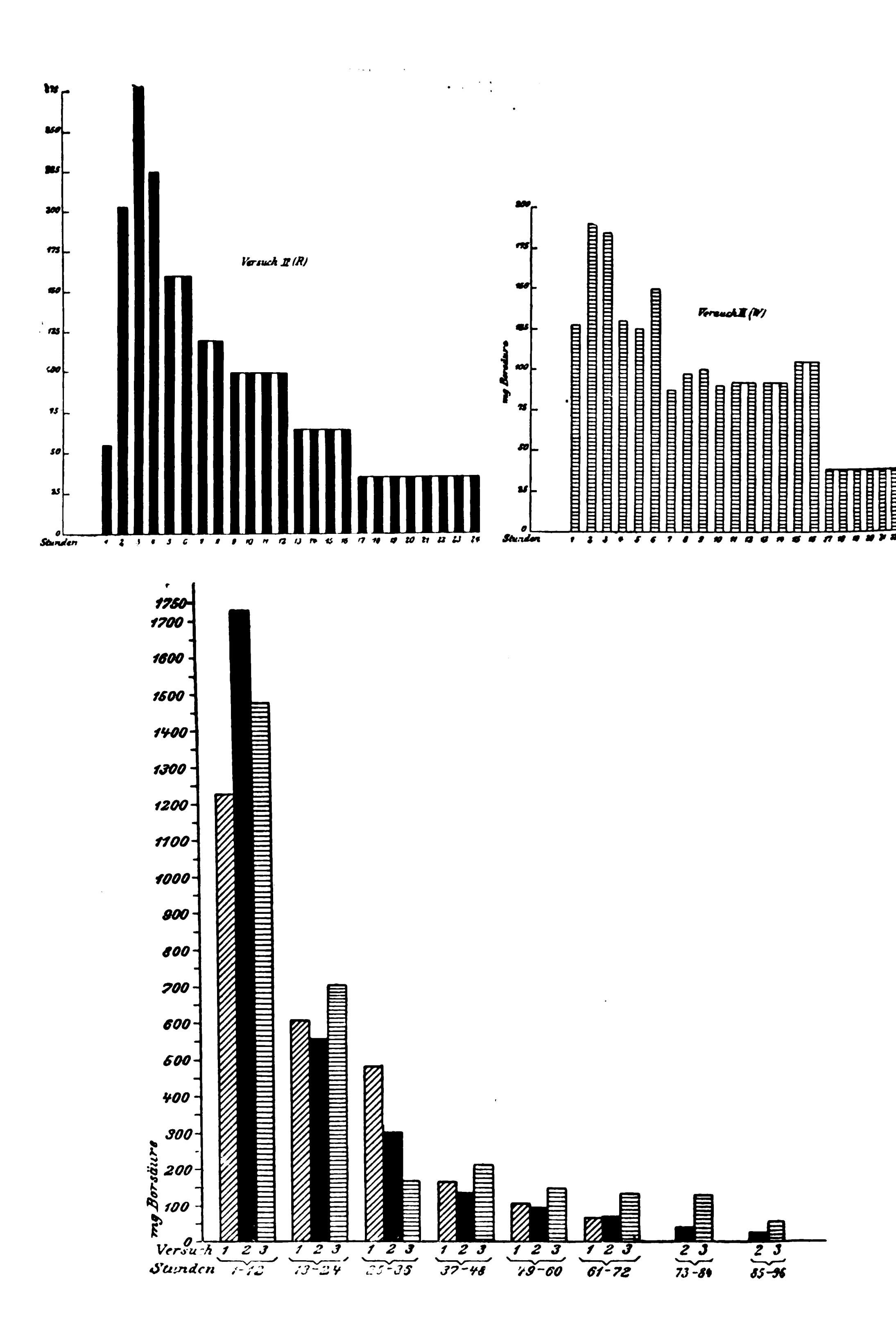
In den ersten Stunden verlief die Ausscheidung der Borsäure im Harn, in Prozenten der eingeführten Menge ausgedrückt :

EINGEFÜHRT 3 gr.	Vers. II (R)	Vers. III (W)
1. Stunde	1,83 Prozent	4,23 Prozent
2. »	6,73 »	6,40 »
3. »	9,27 »	6,17 »
4. »	7,50 »	4,33 »
Summa in 4 Stunden	25,33 Prozent	21,13 Prozent

Gelegentlich der beiden *Speichel*versuche (Versuch XII und XIII) wurden die 5- bzw. 7 stündigen Harnmengen nach Einnahme von **2 gr.**

(1) Arb. aus dem Kais. Gesundheitsamte (Verlag von JULIUS SPRINGER, Berlin) Bd. 19, 1902.




Stunden
mg Borsäure
Stunden
1750
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
mg Borsäure
Versuch
Stunden
13-24
37-48
49-60
61-72
73-84
85-96

Borsäure stündlich untersucht. Auch in diesen Versuchen zeigte die Ausscheidungskurve die gleiche Form, wie aus nachstehender Zusammenstellung herausgelesen werden kann :

EINGEFÜHRT 2 gr.	Vers. XII (R)		Vers. XIII (W)	
1. Stunde	0,093 gr.	4,65 %	0,074 gr.	3,70 %
2. »	0,106 »	5,30 »	0,119 »	5,95 »
3. »	0,122 »	6,10 »	0,109 »	5,45 »
4. »	0,099 »	4,95 »	0,087 »	4,35 »
Summa in 4 Stunden	0,420 gr	21,00 %	0,389 gr.	19,45 %
5. Stunde	0,089 »	4,42 »	0,077 »	3,85 »
6. »	—		0,077 »	3,85 »
7. »	—		0,064 »	3,22 »

Die gleiche Form zeigte die Ausscheidungskurve, als im Versuch IX (S) **1 gr.** Borsäure eingenommen wurde :

EINGEFÜHRT 1 gr.	Vers. IX (S)	
1. Stunde	0,011 gr.	1,1 %
2. »	0,052 »	5,2 »
3. »	0,069 »	6,9 »
4. »	0,044 »	4,4 »
Summa in 4 Stunden	0,176 gr.	17,6 %

Nach einmaliger Gabe von 3 gr. Borsäure war der Körper erst nach 5, 8 und 9 Tagen von der Borsäure wieder frei.

Die Ausscheidung klang allmählich ab; anfänglich fiel die qualitative Reaktion noch im Harn selbst positiv aus, dann nur noch im eingeengten Harn, und endlich in der Aschenlösung, bis sie auch darin nicht mehr gelang.

Diese und andere von Rost (124) und Sonntag (110) beschriebenen, hier aber nicht näher zu erwähnende Versuchseinzelheiten bestätigen die früheren Angaben über das lange Verweilen der Borsäure im Organismus.

Zur Beantwortung der von Sonntag (a. a. O. Seite 124) aufgeworfenen Frage, ob die Ausscheidungsziffern bei derselben Person in zeitlich getrennten Versuchen annähernd dieselben Werte ergeben, liefern die drei unter annähernd den gleichen Lebensbedingungen ausgeführten Versuche an W. einen Beitrag.

Die Versuchsperson W. schied in zeitlich getrennten Versuchen von 3 gr. Borsäure mit dem Harn aus :

	In 12 Stunden	In 24 Stunden	In 48 Stunden
Im Versuch III	1,475 gr. = 49,17 Proz.	2,181 gr. = 72,70 Proz.	2,560 gr. = 85,33 Proz.
» » IV	1,548 » = 51,60 »	1,153 » = 71,77 »	2,657 » = 88,57 »
» » V	1,438 » = 47,93 »	2,065 » = 68,83 »	

d. h. Mengen, die als sehr gleichmässig bezeichnet werden dürfen.

Auch die Ergebnisse der an einer anderen Versuchsperson (Rost) ausgeführten Versuche lassen sich in dieser Richtung verwerten. Rost schied in 2 zeitlich von einander getrennten Versuchen jedesmal nicht unbeträchtlich grössere Mengen Borsäure aus als zum Beispiel die Versuchsperson W. und zwar in 12 Stunden 1,724 = 57,5 % und 1,729 = 57,6 %. Auch in den einzelnen Stunden lagen die Werte bei R. höher als bei W., wie auch die Stundenwerte der beiden vorher beschriebenen Speichelversuche XII und XIII an R. und W. zeigen.

Hieraus folgt : Die innerlich genommene Borsäure liess sich in den beiden genügend lange ausgedehnten Versuchen an 2 verschiedenen Versuchspersonen im Harn ohne nennenswerten Verlust wiederfinden. Bei Analysierung der Stundenharne konnte festgestellt werden, dass das Maximum der Ausscheidung in der 2. oder 3. Stunde nach Einnahme der Borsäure liegt (9,2 % der eingeführten Menge im Stunden-Maximum) und von da mit kleinen Schwankungen allmählich abfällt. Nach 12 Stunden haben rund 50 % den Organismus verlassen ; innerhalb 3—5 Tagen ist die quantitativ zu verfolgende Borsäureausscheidung beendet. Der qualitative Nachweis von Borsäure im eingeengten Harn bzw. in der Lösung der Harnasche gelingt noch bisweilen bis zum 9. Tag.

Ist die Borsäure mit dem Harn ausspülbar ?

Da in den Versuchen I bis III das Kurvenbild dem der *Wasser-* und der *Stickstoffausscheidung* sehr ähnelte, war vermutet worden, es möchten die Unregelmässigkeiten in den Ausscheidungswerten mit dem wechselnden Flüssigkeitsstrom im Körper, mit den Schwankungen der Harnmenge, zusammenhängen. In drei zur Entscheidung dieser Frage angestellten Versuchen konnte jedoch mit Bestimmtheit nachgewiesen werden, dass die Borsäure den Wasserschwankungen im Körper *nicht folgt*, wie in denselben Versuchen der Stickstoff. Dabei erwies es sich als gleichgültig, ob während der 7. Stunde (Versuch VII) 1 Liter Flüssigkeit oder bei Beginn der 4. und der 7. Stunde (Versuch VI) je 1 Liter, oder zugleich mit dem Frühstück und der Borsäure (Versuch VIII) während 25 Minuten 2 Liter Flüssigkeit genossen wurden. Versuchspersonen waren W. und R.

Es folgen zunächst diese Versuche, in denen jedesmal 3 gr. Borsäure zu Beginn genommen wurden, in übersichtlicher Nebeneinanderstellung.

Versuche an Rost :

Stunden	Versuch II		Versuch VII		
	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.
1.	50	0,055	46	0,085	0,703
2.	85	0,202	52	0,230	0,770
3.	115	0,278	80	0 233	0,850
4.	150	0,225	116	0,206	0,938
5.	90	0,160	91	0,146	0,725
6.	90	0,160	91	0,146	0,725
7.	51	0,120	**370** (1)	**0,150**	**1,081**
8.	51	0,120	**670**	**0,107**	**0,770**
9.	82,5	0,101	76	0,102	0,584
10.	82,5	0,101	82	0,105	0,616
11.	82,5	0,101	140	0,107	0,763
12.	82,5	0,101	146	0,112	0.847
	1012	1,724	1960	1,729	9,292

Versuche an Weitzel :

Stunden	Versuch III		Versuch IV			Versuch V		
	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.	Harnmenge in c c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.
1.	63	0,127	102	0 127	0,798	80	0,149	1,092
2.	78	0,192	84	0,206	0,735	70	0,187	0,903
3.	100	0,185	162	0,211	0,938	76	0,142	0,791
4.	76	0,130	124	0,149	0,791	64	0 128	0,721
5.	70	0,125	120	0,143	0,756	62	0,125	0,687
6.	86	0,150	60	0,113	0,620	46	0,100	0.569
7.	44	0,088	64	0,121	0,606	48	0,109	0,639
8.	46	0,098	56	0,095	0,574	40	0,089	0,542
9.	55	0,101	56	0,100	0,616	50	0,098	0,674
10.	60	0,091	82	0,111	0,777	64	0,115	0,770
11.	54	0,094	68	0,098	0,693	64	0,106	0,742
12.	54	0,094	50	0,074	0,654	56	0,090	0,707
	786	1,475	1028	1,548	8,558	720	1,438	8,837

(1) 1 l. Pilsener Bier getrunken.

Versuche an Weitzel (Fortsetzung).

Stunden	Versuch VI			Versuch VIII		
	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.
1.	85	0,151	0,787	**190** (2)	**0,122**	**0,805**
2.	90	0,192	0,868	**1140**	**0,206**	**1,057**
3.	116	0,173	0,882	**550**	**0,189**	**0,718**
4.	**375** (1)	**0,157**	**1,001**	190	0,155	0,763
5.	**602**	**0,128**	**0,882**	95	0,118	0,581
6.	114	0,117	0,682	84	0,110	0,588
7.	**480** (1)	**0,120**	**0,882**	80	0,105	0,570
8.	**440**	**0,103**	**0,721**	50	0,083	0,462
9.	90	0,085	0,525	100	0,110	0,812
10.	80	0,099	0,630	68	0,091	0,578
11.	74	0,090	0,581	64	0,086	0,630
12.	78	0,081	0,595	60	0,069	0,665
	2624	1,496	9,036	2671	1,444	8,229

Versuch No VII. — 7 h. 15′—7 h. 22′ Frühstück : 2 Glas Kaffee, 1 Ei, 2 Butterbrötchen, 3 gr. Borsäure; 10 h. 5′ und 10 h. 20′, je 50 c.c. Milch; 11 h. 45′, 1 Brötchen; 1 h. 20′—2 h. 5′, 1 l. Pilsener Bier; 2 h. 00′, 1 Brötchen; 4 h. 25′, Mittagbrot; 6 h. 25′, 1 Glas Bier.

Versuch No IV. — 8 h. 00′—8 h. 5′ Frühstück : 2 Tassen Kaffee (400 c.c.), 1 Ei, 2 Butterbrötchen, 3 gr. Borsäure; 9 h. 50′ und 10 h. 5′, je 50 c.c. Wasser; 12 h. 30′ 1 Butterbrötchen; 2 h. 45′, 2. Brötchen; 4 h. 30′, Mittagbrot und 1 Flasche Bier (350 c.c.); 8 h. 15′, Abendbrot.

Versuch No V. — Wie bei IV.

Versuch No VI. — 8 h.—11 h., wie bei IV und V; 11 h.—11 h. 10′, 1 l. Pilsener Bier; 12 h. 30′, 1 Butterbrötchen; 2 h —2h. 15′, 1 l. Pilsener Bier; 2 h. 45′, 1 Butterbrötchen; 4 h. 30′, Mittagbrot und 1 Flasche Bier; 8 h. 15′, Abendbrot.

Versuch No VIII. — 9 h.—9 h. 5′, Frühstück : 1/2 l. Kaffee, 2 Butterbrötchen, 1 Ei, 3 gr. Borsäure; 9 h. 5′—9 h. 15′, 1 l. Tee; 9 h. 15′—9 h. 24′, 1/2 l. Tee; 11 h. 30′, 100 c.c. Wasser; 1 h. 30′, 1 Butterbrötchen; 3 h. 45′, 1 Butterbrötchen; 4 h. 30′, Mittagbrot und 1 Flasche Bier; 8 h. 15′, Abendbrot (3).

Im Versuch VIII schied W. nach Aufnahme von 2 Liter Flüssigkeit 1140 c.c. Harn in der 2. Versuchsstunde aus; trotzdem stieg die Menge

(1) Je 1 l. Pilsener Bier getrunken.

(2) 2 l. Flüssigkeit getrunken.

(3) Innerhalb der ersten 8 Stunden wurde also die gleiche Flüssigkeitsmenge aufgenommen und zwar stets zu bestimmten Zeiten und eine annähernd gleiche (aber nicht analysierte) Nahrung genossen; *nach* der achten Stunde war die Ernährung wieder die

der ausgeschiedenen Borsäure nicht an. Stellt man zum Vergleich Harnzahlen und Borsäuregehalt derselben Stunde aus anderen Versuchen zusammen, so ergibt sich wohl einwandfrei, dass die Borsäure unabhängig von den Schwankungen des Wassers bei Organismusdurchspülung ausgeschieden wird.

In der 2 Versuchsstunde wurden von W. ausgeschieden :

	HARNMENGEN in c.c.	BORSÄURE IM HARN	
		in gr.	in Proz.
Versuch III	78	0,193	6,40
» IV	84	0,206	6,87
» V	70	0,187	6,23
» VI	90	0,192	6,40
» VIII	1140	0,206	6,87

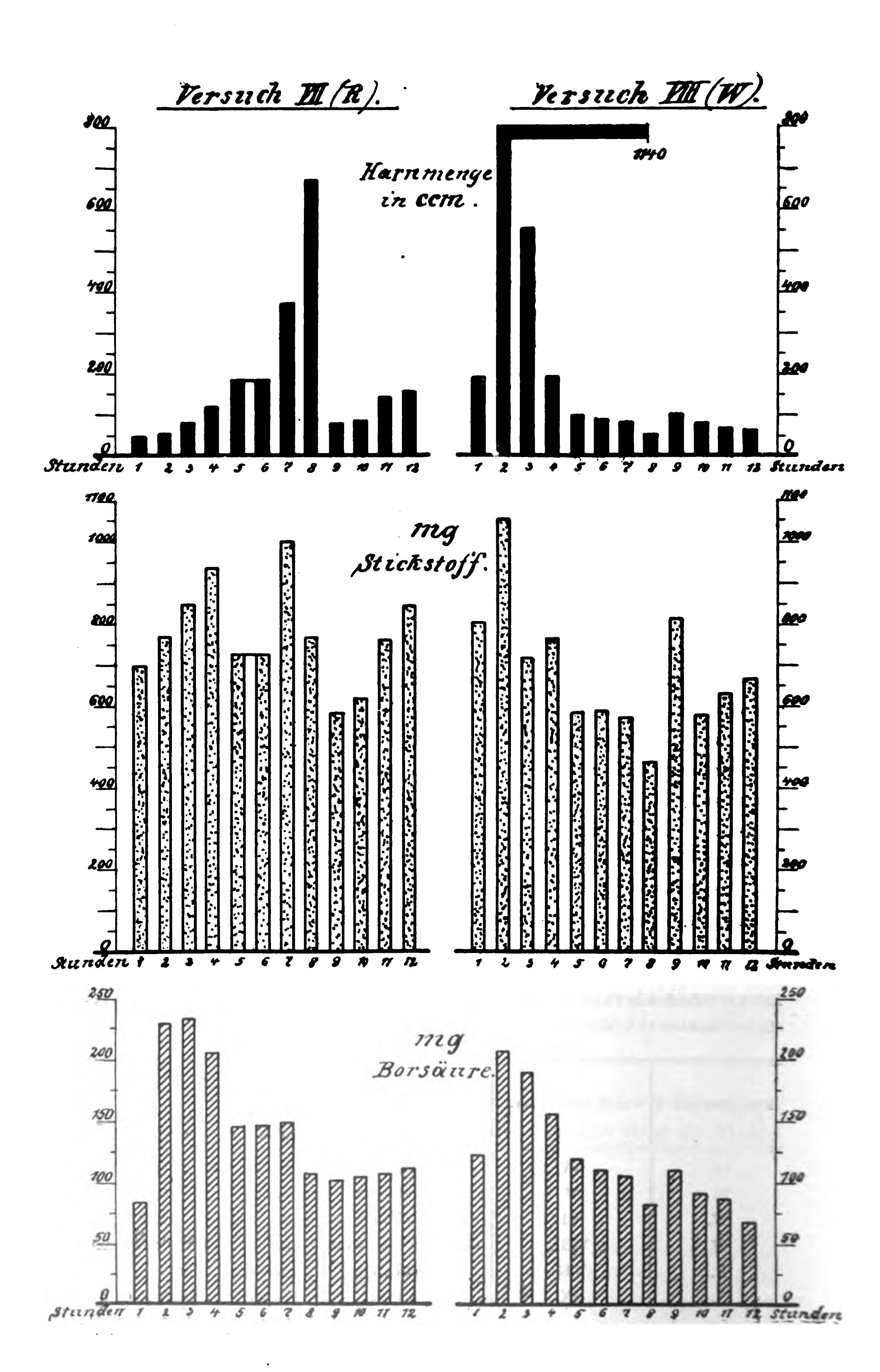
Die im Versuch an R. (Versuch VII) auftretende Zunahme von 0,004 gr. und diejenige von 0,003 gr. bei W. (Versuch VI) von der 6. zur 7. Stunde sind weit niedriger als die Schwankungen in den betreffenden Einzelstundenwerten ohne gesteigerte Flüssigkeitszufuhr. In dem Versuch VII stellt sich — entsprechend den Erfahrungen der Physiologie, dass der Stickstoff ausspülbar ist — nach der Aufnahme eines Liters Flüssigkeit ein Ansteigen des Harnstickstoffs von 0,725 auf 1,001 gr., in dem Versuch VI von 0,882 ebenfalls auf 1,001 gr. ein. Diese beiden Stickstoffwerte sind die höchsten Werte in sämtlichen Versuchen.

Auch in den Zwölfstundenwerten wurden keine höheren Zahlen als ohne gesteigerte Flüssigkeitszufuhr erhalten.

---

für die betreffende Person übliche. Die Versuchsbedingungen dürfen, nach den Harnstickstoffzahlen zu schliessen, als genügend gleichmässig betrachtet werden.

VERSUCHSPERSON	VERSUCHSNUMMER	DATUM	STICKSTOFF	
			innerhalb 12 St. im Harn in gr.	innerhalb 24 St. im Harn in gr.
W.	IV	28. April 1902	8,558	16,429
W.	V	30. Mai 1902	8,837	16,278
W.	VI	16. Juni 1902	9,036	15,525
W.	VIII	23. September 1902	8,229	nicht bestimmt
R.	VII	23. Juni 1902	9,292	» »
S.	IX	Juni 1902	8,098	» »


Versuch VII (R).
Versuch VIII (W).
Harnmenge in ccm.
1140
mg Stickstoff.
mg Borsäure.
Stunden

In 12 Stunden wurden von R. und W. ausgeschieden :

	HARNMENGE in c.c.	BORSÄURE IM HARN in gr.	in Proz.
Von ROST :			
Versuch II	1012	1,724	57,47
» VII (1 Liter Flüssigkeit extra)	**1960**	**1,729**	**57,63**
Von WEITZEL :			
» III	786	1,475	49,17
» IV	1028	1,548	51,60
» V	720	1,438	47,93
» VI (2 Liter Flüssigkeit extra)	**2624**	**1,496**	**49,87**
» VIII (2 L. Flüssigkeit bei Beginn des Versuchs)	**2671**	**1,444**	**48,13**

Nur scheint während der Mittagsmahlzeiten mit dem Ansteigen des Stickstoffgehalts des Stundenharns eine geringe Erhöhung der Borsäureausfuhr einherzugehen.

Die Borsäure verhält sich also wesentlich anders als das Kochsalz, das ebenfalls annähernd vollständig durch die Nieren mit dem Harn abgegeben wird, das aber sehr schnell den Körper verlässt und das den *Wasserschwankungen* im Harn folgt, wie neuerdings wieder durch H. MEYER(1) bestätigt worden ist. In Folge der Fähigkeit des Körpers, den normalen Kochsalzgehalt zu erhalten, wird bei Zufuhr eines gewisse Grenzen übersteigenden Ueberschusses dieser alsbald abgegeben, wie C. VOIT(2), FALCK(3) und RÖHMANN(4) durch Versuche gezeigt haben.

Somit gehört die Borsäure zu denjenigen Stoffen, deren Ausscheidung durch Diurese nicht beeinflusst wird, wie Harnsäure, Phosphate, Zucker bei Phloridzindiabetes (H. MEYER). Für diese nimmt H. MEYER auf Grund ausgedehnter Versuche als Ursache dieser Unabhängigkeit in der Ausscheidung von der Diurese das Vorhandensein in kolloidalem Zustand an. In welcher Weise die Borsäure im Körper zurückgehalten wird, ob in den Geweben fixiert, in Fett oder fettähnlichen Stoffen gelöst oder ob sie

(1) H. MEYER : *Ueber Diurese.* Sitzungsber. der Ges. z. Beförderung der ges. Naturwiss. zu Marburg, 1902, Nr 6 (Juli). Vgl. hierzu LOEWI, Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1902, Bd, XLVIII, S. 410.

(2) C. VOIT : *Untersuchungen über den Einfluss des Kochsalzes... auf den Stoffwechsel.* München, 1860, S. 46.

(3) FALCK : *Ein Beitrag zur Physiologie des Chlornatriums.* Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol, 1872, Bd. LVI, S. 315.

(4) RÖHMANN : *Ueber die Ausscheidung der Chloride im Fieber.* Zeitschr. f. klin. Medicin, 1880, Bd. 1, S. 513.



in kolloidalem Zustand kreist, darüber können sichere Angaben nicht gemacht werden.

Es dürfte nicht ohne Interesse sein, hier auf die Untersuchungen von Anten (1) und Jenny (2), die unter Heffters Leitung seither veröffentlicht worden sind, hinzuweisen. Von Anten wurde an verschiedenen gesunden Personen die Ausscheidung einer ein- oder mehrmaligen Gabe von Jodkalium stundenweise quantitativ kolorimetrisch untersucht. Das Jodkalium wird nur zu rund 75 Proz. mit dem Harn ausgeschieden, während der übrige Teil mit dem Speichel und mit anderen Ausscheidungen den Körper verlassen dürfte. 0,5 gr Jodkalium wurden in etwa 40 Stunden, zwei solcher Gaben in etwa 56 Stunden, drei solcher Gaben in etwa 77 Stunden ausgeschieden. In allen Fällen war der Speichel früher frei von Jodkalium als der Harn. Sowohl die Kurvenform, als auch die Kurvenhöhe ähnelt sehr derjenigen bei der Borsäure. Das Maximum der Ausscheidung im Harn fiel in die dritte Stunde. In den Versuchen Jenny's zeigten sich bisweilen Abweichungen von dem Maximum der Ausscheidung in der dritten Stunde. Merkwürdigerweise gelang es nur durch eine Theobromindoppelverbindung (Th. natrio-aceticum) und durch Emserwasser ebensowie durch Pilsener Bier die Jodausfuhr im Harn um ein weniges zu steigern, nicht aber durch Berner Bier.

2. *Wie verläuft die Ausscheidung im Harn, wenn Borsäure wiederholt aufgenommen wird?*

In vier Versuchen (an S., R. und zwei anderen Personen) wurde der Verlauf der Ausscheidung *mehrerer* Gaben beobachtet.

S., der innerhalb 13 Stunden 6 gr. Borsäure nahm, schied während 24 Stunden 2,935 gr., also etwa die Hälfte der eingeführten Gesammtmenge mit dem Harn aus. Die Gaben wurden bei Beginn der 1., 5., 9., 11., 13 und 14. Stunde eingenommen.

Die im Harn zur Ausscheidung gelangten Mengen Borsäure betrugen:

NACH DER ERSTEN GABE von 1 gr.	NACH DER ZWEITEN GABE von 1 gr.	NACH DER DRITTEN GABE von 1 gr.
In der 1. Stunde 0,011 gr.	In der 5. Stunde 0,091 gr.	In der 9. Stunde 0,087 gr.
» » 2. » 0,052 »	» » 6. » 0,102 »	» » 10. » 0,142 »
» » 3. » 0,069 »	» » 7. » 0.085 »	
» » 4. » 0,044 »	» » 8. » 0,085 »	

(1) Anten : *Ueber den Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschlichen Harn.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1902, Bd. XLVIII, S. 331.

(2) Jenny : *Ueber die Beeinflussung der Jodkaliumausscheidung durch Diuretica nebst Untersuchungen über die Ausscheidung bei Nephritikern.* Diss. Bern. 1904.

NACH DER VIERTEN GABE von 1 gr.	NACH DER FÜNFTEN UND SECHSTEN GABE von 1 gr.
In der 11. Stunde 0,153 gr.	In der 13. Stunde 0,175 gr.
» » 12. » 0,125 »	» » 14. » 0,163 »
	» » 15. » 0,177 »
	» » 16. » 0,260 »

Man sieht hieraus, dass die Ausscheidungskurve nach der zweiten Gabe von 1 gr. Borsäure annähernd dieselbe Form hat wie diejenige nach der ersten Gabe, nur dass sie entsprechend höher steht. Das Maximum der Ausscheidung liegt in der 16. Stunde (in der dritten Stunde nach der letzten Borsäureaufnahme); diese Menge von 0,260 gr. Borsäure kommt noch nicht einmal derjenigen gleich, die R. im Versuch II nach einmaliger Dosis von 3 gr. Borsäure in der dritten Stunde ausschied (0,278 gr.).

R. nahm im Versuch XIV an vier auf einander folgenden Tagen morgens 8 Uhr je 2 gr. Borsäure.

TAG	EINGENOMMEN	IM HARN AUSGESCHIEDEN
1.	2 gr.	1,3802
2.	2 »	1,6684
3.	2 »	1,7685
4.	2 »	1,8560
	8 gr.	6,6731

Endlich wurden die Reste der Harne der Personen Brakelmann und Albrecht, (aus den Stoffwechselversuchen V und VI (24, 26) während ihres Aufenthalts im Respirationsapparat RUBNERS (26) und bei Versuch V in den sich anschliessenden Tagen ausserhalb des Apparats) untersucht. Die Ergebnisse waren folgende :

DATUM	BORSÄURE eingenommen in gr.	Im Harn ausgeschiedene BORSÄURE in gr.	DATUM	BORSÄURE eingenommen in gr.	Im Harn ausgeschiedene BORSÄURE in gr.
Versuch X (BR.)			1901		
1901 29. Oktober	3	1,869	11. November	3	1,081
30. »	3	2,279	12. »	3	2,411
31. »	3	2,692	13. »	3	2,712
1. November	3	2,733	14. »	3	2,608
2. »	3	2,842	Versuch XI (ALBR.)		
3. »	3	2,138	8. November	3	1,849
4. »	3	3,055	9. »	3	2,522
5. »	—	0,918	10. »	3	3,026
6. »	—	0,318	11. »	3	2,920
7. »	—	0,156	12. »	3	2,644
8. »	—	0,178	13. »	3	2,232
9. »	—	0,121	14. »	3	2,219
10. »	—	0,064			

Diese Befunde stehen insofern im Einklang mit den Versuchen Wileys (33[c]), als dieser ebenfalls nach beendigter Borsäuredarreichung im Harn noch Tage lang Borsäure im Harn nachweisen konnte, wie die hierunter folgenden Ergebnisse seiner sechs ersten Versuche beweisen.

Tag	No 1 Borsäure		No 2 Borsäure		No 3 Borsäure		No 4 Borsäure		No 5 Borsäure		No 6 Borsäure	
	zugeführt in gr.	im Harn ausgeschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn ausgeschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn ausgeschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn ausgeschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn ausgeschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn ausgeschieden in gr.
1.	1	0,6049	1	0,5582	1	0,5702	1	0,6184	1	0,5513	1	0,5029
2.	1	0,8713	1	0,8642	1	0,8029	1	0,8650	1	0,7932	1	0,7882
3.	1	0,9028	1	0,9341	1	0,9057	1	0,9132	1	0,8444	1	0,8517
4.	1	0,9387	1	0,9357	1	0,8743	1	0,9278	1	0,8873	1	0,8799
5.	1	0,9213	1	0,9412	1	0,8881	1	0,9311	1	0,8901	1	0,9009
6.	2	1,1321	2	1,2411	2	1,2167	2	1,2289	2	1,4013	2	1,4098
7.	2	1,6039	2	1,6245	2	1,2976	2	1,3746	2	1,6081	2	1,5878
8.	2	1,7514	2	1,7489	2	1,7451	2	1,6131	2	1,5941	2	1,6047
9.	2	1,7821	2	1,8018	2	1,4763	2	1,5028	2	1,6054	2	1,6457
10.	3	1,9821	3	2,0011	3	1,7516	3	1.8879	3	1,8547	3	1,8019
11.	3	2,2837	3	2,2440	7(?)	3,9124	1	1,3125	3	2,1077	3	1,9529
12.	3	2,4016	3	2,4579	2	3,3233	3	1,4341	3	2,2139	3	2,2012
13.	3	2,5356	3	2,4214	2,5	2,9002	2,5	1,5816	3	2,3393	3	2,1075
14.		1,0683		1,6422		0,9323		1,2104		1,5562		1,6960
15.		0,8545		0,5154		0,3702		0,2253		0,2271		0,3157
16.		0,1061		0,1176		0,0589		0,1114		Spuren		0,0869
17.		Spuren		0,0790		0,0771		Spuren		»		0,0718
18.		»		Spuren		Spuren		»		»		Spuren
19.		»		»		»		»				
20.		»		»				»				
21.												

Im übrigen ist Wiley insofern zu einem andern Ergebnis gekommen, als er auf Grund seiner fünf Versuchsreihen behauptet, durchschnittlich nur 77 % der eingeführten Borsäure im Harn wiedergefunden zu haben.

Wiley	Reihe 1	Reihe 2	Reihe 3	Reihe 4	Reihe 5	Gesamt
Borsäure eingeführt . . gr.	150,00	98,00	132,90	99,50	127,00	607,40
Borsäure im Harn gefunden »	124,58	81,19	84,90	82,55	95,47	468,69
%	83,05	82,85	63,88	82,96	75,17	77,16

Da die Methode, welche von Wiley zur Borsäurebestimmung im Harn angewendet wurde, im einzelnen nicht angegeben ist, insbesondere

auch nicht vermerkt ist, ob systematische Versuche an Harn, dem Borsäure zugesetzt war, ausgeführt worden sind, hat diese Methode nicht nachgeprüft und mit dem von uns eingeschlagenen Verfahren verglichen werden können. (Vergleiche den Schluss dieser Abhandlung.)

Wenn auch zufolge der Ergebnisse der eigenen Versuche als ausgeschlossen gelten kann, dass eine in betracht kommende Menge Borsäure, sei es unresorbiert mit dem Stuhl, sei es durch den Speichel, den Schweiss (oder die Milch) abgeschieden wird, so ist meine (109) früher ausgesprochene Behauptung, dass die innerlich eingegebene Borsäure ohne Verlust mit dem Harn wieder abgegeben wird, nicht nur auf den eindeutigen Harnbefund gestützt, sondern ausser den Erfahrungen anderer Autoren auch durch das Ergebnis der Untersuchung der Kote in einigen Versuchen auf ihre Richtigkeit geprüft worden, worüber hier berichtet sei :

Die Untersuchung der Darmentleerung auf Borsäure nach Eingabe von Borsäure.

Bei der Untersuchung der Kote in den Versuchen X und XI schwankten die Mengen der im Tageskot gefundenen Borsäure zwischen 0 und 0,00895; nur einmal betrug sie 0,0183, d h. also 0 bis 9 bis 18 mgr. bei einer täglichen Zufuhr von 3000 mgr. Borsäure. Diese Mengen sind zu klein, um sie bei der ziffernmässigen Verfolgung der Ausscheidung der Borsäure unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen zu berücksichtigen.

Was die *Methodik* bei der Untersuchung des Kots, Speichels, Schweisses und der Milch betrifft, so ist sie dieselbe, die für den Harn erprobt worden ist. Durch systematische Versuche konnte nachgewiesen werden, dass ein minimaler Verbrauch von Natronlauge (einige Tropfen einer Lauge, von der 1 c.c. 0,00502 gr. Borsäure (H_3BO_3) entspricht) bei allen diesen Objekten eintraf. Auch musste die Ausfällung der Phosphate überall (selbst im Schweiss) vorgenommen werden.

3. *Beteiligen sich ausser der Niere noch andere Ausfuhrorgane an der Ausscheidung der Borsäure aus dem Organismus?*

A) *Wird Borsäure auf die Magendarmschleimhaut abgeschieden?*

Die von mir 1899 (108) angestellten Versuche an *Kaninchen* ergaben, dass in allen Fällen, sowohl nach intravenöser als auch nach subkutaner Einverleibung von Borax in Lösung, Borsäurereaktion im Inhalt des Magendarms vorhanden war. Die intensivste Rötung des Curcumapapiers zeigte der Dünndarm; daran schloss sich der Dickdarm und am schwächsten reagierend der Magen. Die für Borsäure charakteristische Flammenfärbung (Borsäureäthylester) gelang nur mit dem Inhalt des Dünndarms und des Dickdarms anzustellen.



Die Borsäure schliesst sich also an die grosse Reihe von Stoffen an, die zu einem mehr oder weniger grossen Teil auf die Schleimhaut des Magendarms ausgeschieden werden.

Quantitative Versuche wurden seinerzeit nicht angestellt.

Neuerdings ist ein entsprechender Versuch an einem *Hund* ausgeführt und dabei die in dem Innern der einzelnen Darmabschnitte vorhandene Borsäure *quantitativ* bestimmt worden.

Einem tief mit Chloroform narkotisierten Hund wurden 43 c.c. einer 8 %-igen Lösung von krystallwasserhaltigem Borax (= 3,44 gr. Borax) von 1 h. 48'—2 h. 10' in die Drosselvene einfliessen gelassen. 2 h. 30', d. h. 20 Min. nach Beendigung des Einlaufs, Beginn der Verblutung, die 2 h. 39' endet. Der Tod des Tieres tritt 2 h. 48' ein. Das aufgefangene Blut wird durch Schlagen defibriniert und filtriert. Nach dem Verbluten des Tieres werden die nachgenannten Teile nach beidseitiger Unterbindung herausgeschnitten, unter fliessendem Wasser aufgeschnitten und ihr Inhalt aufgefangen : Magen (fast leer), Darm, Dickdarm, Blase (gefüllt). Der Dünn- und Dickdarm werden reichlich mit Wasser ausgespült.

Versuch XX. — 11. Mai 1905	Curcuma-Reaktion direkt angestellt	Quantitative Untersuchung Borsäure in gr.
Blut	—	0,104
Harn.	intensiv	0,264
Mageninhalt	deutlich	0,004
Dünndarminhalt (sehr verdünnt)	fraglich	0,005
Dickdarminhalt	schwach	0,0015 (?)

Dass H. Quincke 1868 an einem Hund mit Thiry'scher (49) Fistel, dem in 2 Versuchen jedesmal 4 gr. Borax in den Magen eingeführt wurden, in der ausgespülten Darmschlinge nach 4, 8 und 27 Stunden Borsäure mit der Flammenfärbung nicht hat nachweisen können, sei hier nur gestreift, da diese Experimente bei einer völlig anderen Anordnung angestellt worden sind und vorliegende Untersuchungen infolge dessen nicht berühren.

Bei der leichten Löslichkeit der Borsäure und des Borax in den Körperflüssigkeiten war zu erwarten, dass nach Einführung von Borsäure in den Magen, kleinste Mengen Borsäure auch in den Speichel, in den Schweiss und in die Milch übertreten können. Bei der ausserordentlichen Empfindlichkeit der Nachweisverfahren der Borsäure können schon äusserst kleine Mengen Borsäure nachgewiesen werden. Näher darauf experimentell einzugehen, lag bei der Untersuchung der pharmakologischen

Eigenschaften der Borpräparate nicht vor, da angenommen werden musste, dass der Uebertritt von so geringen Mengen Borsäure, wie sie nach dem Ausfall der beschriebenen Versuche über die Elimination im Harn überhaupt nur möglich sind, in diese Sekrete höchstens ein rein wissenschaftliches Interesse haben kann. Ueberdies lagen hierüber auch bereits Versuche anderer Autoren vor, aus deren Ergebnissen hervorgeht, dass Borsäure auf diesen Wegen höchstens in so geringen Mengen den Körper verlässt, dass von einer eigentlichen « Ausscheidung » nicht wohl die Rede sein kann (1).

Auf diese Versuche von BINSWANGER und JOHNSON braucht hier nicht eingegangen zu werden. Neuerdings sind auch nach diesen Richtungen quantitative Versuche angestellt und zwar mit der Milch, dem Speichel und dem Schweiss.

---

(1) Mit Rücksicht auf die später folgende Widerlegung der Liebreichschen Angriffe auf meine einschlägigen Versuche führe ich hier wörtlich an, dass ich im Jahre 1902 in meiner Abhandlung über die Borsäure (24) ausdrücklich darauf hingewiesen habe, dass « *neben der Abgabe der Borsäure durch die Niere* » *auch* « *die Ausscheidung beobachtet* » *ist* « *mit dem Schweiss, dem Speichel und der Milch,* » *dass* « *die Hauptausfuhr* » *aber* « *auch für die Borsäure die Niere* » *besorgt.* In derselben Abhandlung ist noch einmal und zwar bei der Besprechung der Borexantheme die Ausscheidung der Borsäure mit dem Schweiss auf die Haut (JOHNSON) ausdrücklich erwähnt worden, ebenso wie mein Mitarbeiter SONNTAG auf S. 111 seiner der erwähnten Abhandlung sich anschliessenden Arbeit (110) diesen Befund JOHNSON's ausführlich besprochen hat.

In dem von mir verfassten Bericht über meinen am 15. Dezember 1902 in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin gehaltenen Vortrag (109) heist es « *Nach den Angaben in der Literatur wird die Borsäure in der Hauptsache mit dem Harn wieder abgeschieden* ».

Mit dem Kot verlässt Borsäure nur dann den Körper, wenn Diarrhöen sich einstellen. « *Auch eine Ausscheidung der Borsäure mit dem Speichel und dem Schweiss kommt nicht in Betracht* (BINSWANGER, JOHNSON) ». Denn, so heisst es dort weiter : « der Beweis für die vollständige Ausscheidung der innerlich eingenommenen Borsäure beim Menschen auf dem einzigen Ausfuhrweg, durch die Niere, ist durch SONNTAG geführt worden ».

In der ausführlichen Druckschrift [1903], (129) habe ich mich hierzu folgendermassen geäussert .... « durch die Tatsache, dass die Borsäure bei Einführung in den Magen sich in dem Harn ohne nennenswerten Verlust wieder auffinden lässt, sodass analytisch in Betracht kommende Mengen auf anderen Wegen den Körper nicht verlassen können und dann durch die Ergebnisse der Untersuchung des Kots, Speichels und des Schweisses, in denen sich Borsäure höchstens in qualitativ nachweisbaren Spuren vorfindet. »

Auch in meinem Aufsatz in der Deutsch. med. Wochenschr. [1903] (130) heisst es « Da auch auf anderen Wegen, mit dem Speichel und dem Schweiss, eine in Betracht kommende Ausscheidung nicht stattfindet, ... ».



B) *Tritt Borsäure in die Milch über?*

Bisher scheint diese Frage nur am Tier verfolgt zu sein.

1847 hat HARNIER (1) unter FALCK's und BUNSENS Leitung in einer Reihe von Untersuchungen über den Uebergang von Arzneimitteln in die Milch bei einer *Ziege* nach Verfütterung von 12—14 gr. Borax in der Milch Borsäure durch die Flammenreaktion nachweisen können.

Später hat ECKEROTH, von der Entdeckung E. O. VON LIPPMANNS ausgehend, dass Rübenblätter Borsäure enthalten, die Milch von Kühen, die Rübenblätter als Futter erhielten, untersucht und die Milch frei von Borsäure gefunden. Diese letzteren Beobachtungen sind ohne grösseres Interesse, da nicht bekannt war, ob auch die verfütterten Rübenblätter Borsäure aufwiesen und wieviel die Kühe Borsäure aufgenommen haben.

Durch das Entgegenkommen des Direktors der Frauenklinik in der Charité, Herrn Geh. Med.-Rats Prof. Dr BUMM, bin ich in die Lage versetzt worden, verschiedene Proben Milch von Frauen, denen zu therapeutischen Zwecken Borsäure verabreicht worden war, und normale Frauenmilch als Vergleichsmilch zu untersuchen. Ihm und Herrn Stabsarzt Dr HELMBOLD bin ich für diese Freundlichkeit zu Danke verpflichtet.

Zur Untersuchung kam die Milch dieser Frauen am 6—8. Tag des Puerperiums. Jedesmal ist die 1 1/2 Stunde nach der vorletzten 1 = Grammgabe (Vorm. 9 h. 30') und die 2 1/2 Stunden nach der letzten 1 = Grammgabe (Nachm. 2 h. 30') mit der Milchpumpe gewonnene Milch gemischt untersucht worden. Bei Versuch XV und XVI sind an 3 aufeinanderfolgenden Tagen zu den gleichen Zeiten (früh 8 h. und Mittags 12 h.) insgesamt 6 gr. Borsäure gegeben worden. Versuchsperson XVII erhielt an 5 aufeinanderfolgenden Tagen insgesamt 10 gr. Borsäure.

(1) Boracis, quam nusquam, ubi de transitu medicamentorum in lac agitur, commemoratum inveni, per II dies, altero septem, altero sex binor. grammatum doses, ergo in universum VII fere drachmas caprae porrexi, lac prioris diei vespertinum simul cum alterius matutino vespertinoque evaporavi, combussi et ad carbonem contritum primum acidi sulphurici aliquid, tum alcohol affudi totumque incendi : flamma colorem clare viridem exhibuit et ita boracem in lac transgressum esse nos docuit

	LAC MATUTINUM		LAC VESPERTINUM	
	c.c.	Pond. spec.	c.c.	Pond. spec.
8. Sept. septies 2 gr. biborat. natr.	340	1035	305	1033
9. Sept. sexies 2 gr. » »	347	1031	330	1031

VERSUCHSPERSON	BORSÄURE eingenommen in gr.	MILCH c.c.	BORSÄURE in der Milch gefunden in gr.
No XV (L)	6	128	0,0035
No XVI (M)	6	132	0,006
No XVII (K)	10	78	0,001

Bei diesen Milchproben wurde die Methylalkoholflammenreaktion in der Weise ausgeführt, dass die Asche mit Methylalkohol und Schwefelsäure verrieben, sodann der Methylalkohol abdestilliert und endlich Wasserstoff durch das Destillat geleitet wurde. Der durch ein Glasrohr mit Platin-Spitze geleitete Wasserstoff brannte, angezündet mit grün gesäumter Flamme, am intensivsten und längsten bei Versuch XVI.

Diese Mengen von 1—6 mgr., die nach Einnahme von täglich 2 gr. Borsäure in der Milch von Frauen festgestellt worden sind, erscheinen zu klein, um die Milchdrüse bei säugenden Frauen als eine Organ anzusehen, das bei der Elimination der Borsäure in Betracht kommt.

Wie auch beim Speichel und dem Schweiss zeigte sich bei der Untersuchung einer Probe *normaler* Milch (110 c.c.) ein ganz geringer Verbrauch von Natronlauge bei der Titrierung der Aschenlösung. Während bei den Milchproben nach Borsäureeinnahme in der Aschelösung sowohl die in üblicher Weise ausgeführte Flammenreaktion als auch die Curcumapapierreaktion positiv ausfiel, zeigte diese Milch erst dann Borsäure durch die Grünfärbung der Flamme an, als die soeben beschriebene Wasserstofflamme erzeugt wurde. Trotzdem darf, wie beim Schweiss und dem Speichel sich hat erweisen lassen, für die Milch angenommen werden, dass sie normalerweise frei von Borsäure ist. Dieser Befund deutet nur darauf hin, dass es trotz grösster Vorsicht bei der Gewinnung der Milch (Benutzung neuer Milchpumpen, Vermeidung von Auflegen eines in Borsäurelösung getauchten Läppchens auf die Brustwarzen, wie es in der Charité z. Z. sonst geübt wird) sich doch nicht hat vermeiden lassen, dass bei der sonst vielfachen Verwendung der Borsäure in der Charité eine Spur von Borsäure sich der Milch beim Abnehmen derselben beigemischt hat.

c) *Tritt Borsäure in den Speichel über?*

Nachstehend beschriebene Versuche sind an 2 Personen (Rost und Weitzel) in der Weise angestellt worden, dass 2 gr. Borsäure auf einmal in Oblaten genommen und mit Flüssigkeit herunter gespült wurden. Während 5 bzw. 7 Stunden wurde der Speichel unter möglichster Vermeidung des Verschluckens gesammelt; gleichzeitig wurde der Harn

stündlich entleert (über das Ergebnis dieser Harnuntersuchungen siehe oben!) In den einzelnen Speichelproben wurde unmittelbar die Curcumapapierreaktion angestellt; die *Gesamt*menge Speichel wurde *quantitativ* auf Borsäure untersucht.

Stunden	Versuch XII (Rost). 2 gr. Borsäure			Versuch XIII (Weitzel). 2 gr. Borsäure		
	Speichel			Speichel		
	Menge in c.c.	Borsäurereaktion im Speichel	Borsäure in gr.	Menge in c.c.	Borsäurereaktion im Speichel	Borsäure in gr.
1.	31	nach 35 Min. negativ	0,0025	—	nach 10 Min. Borsäurereaktion	0,004
2.	31,5	nach 50 Min. schwach (?)		20		
3.	22	im Gesamtspeichel der 1. Stunde Reaktion negativ		38	nach 3 Stunden nur noch zweifelhaft	
4.	13	mit Ausnahme des Speichels der 4. Stunde, wo die Reaktion zweifelhaft war: keine Reaktion		26		
5.	15,5			32		
6.				34		
7.				26		
	113,0			176		

Auch diese in den beschriebenen beiden Versuchen gefundenen geringen Mengen Borsäure im Speichel zeigen, dass eine in Betracht zu ziehende Ausscheidung der Borsäure mit dem Speichel nicht stattfindet. Ueberdies darf nicht übersehen werden, dass selbst diese Mengen unter den gewöhnlichen Verhältnissen aus dem Körper nicht abgeführt werden dürften, da der Speichel zum weitaus grössten Teil verschluckt zu werden pflegt.

D) *Tritt Borsäure in den Schweiss über?*

Die Frage nach dem Uebertritt chemischer Stoffe in den Schweiss scheint bisher nur vereinzelt bearbeitet worden zu sein. Untersuchungen, wie die von E. Purpus (1), bei denen indirekt aus einer bei stärkerem Schwitzen früher als unter gewöhnlichen Verhältnissen im Harn aufhörenden Ausscheidung der untersuchten Stoffe (salicylsaures Natrium und Jodkalium qualitativ geprüft), auf eine Ausscheidung durch die Haut geschlossen wurde, kommen hier nicht in Betracht. Erst neuerdings ist die Beantwortung der Frage nach der Fähigkeit des Organismus, Stoffe mit dem Schweiss abzugeben, insbesondere von Kellermann (2) *exakt* in Angriff genommen worden. Kellermann fand in der hydrotherapeutischen Anstalt

(1) E. Purpus: *Untersuchungen über die Ausscheidung verschiedener Arzneimittel (salicylsaures Natron und Iodkali) durch den Harn bei Gesunden und Kranken.* Diss.-Erlangen, 1898.

(2) Kellermann: *Ueber die Ausscheidnng des Iods im Schweiss.* Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap., 1904, Bd. I, S. 189.



der Universität Berlin bei Untersuchung von Mengen von 25 bis 115 c.c. Schweiss 0,00035 gr bis 0,002 gr. (= 0,0005 bis 0,007 % der eingeführten Menge) Jodkalium wieder und schliesst aus diesen Versuchen, dass im Schweiss nur ganz minimale Mengen Jod den Körper verlassen, Mengen, die viel zu klein sind, um daraufhin von einer nennenswerten Abscheidung von Jodverbindungen durch die Haut sprechen zu können.

Ueber eine etwaige Ausscheidung von Borsäure im Schweiss bei Menschen hat neuerdings WILEY (33[c]) mehrere Versuche angestellt. Der Schweiss wurde dadurch gewonnen, dass die Versuchspersonen neue Flanellkleidung anzogen, die nach Beendigung des Versuchs ausgelaugt wurde. Wieviel Schweiss zur Untersuchung kam, hat sich hierbei bedauerlicherweise nicht feststellen lassen. In dem einen Fall (1 stündiger Versuch) war nach Einnahme von Borsäure diese nicht einmal qualitativ im Schweiss vorhanden; in den beiden anderen Fällen, als nach Aufnahme von 3 gr. Borsäure der Versuch auf 24 Stunden ausgedehnt wurde, waren die Mengen im Schweiss so gering, dass sie quantitativ nicht bestimmbar waren. WILEY schreibt hierüber (p. 39) :

> In order to determine whether boric acid was lost to any extent by perspiration, one of the assistants in the laboratory carefully extracted with water a set of flannels worn for one hour during a game of tennis on a hot day. Before the game he had carefully bathed and put on a clean suit of flannels. As a result no boric acid could be detected.
>
> Two further trials were made for a longer period of time. The men undertaking them bathed, put on clean suits of flannels, and wore them for a period of twenty-four hours. During this time they played tennis for several hours, and rode their bicycles for about an hour. The temperature was quite high and perspiration was profuse. The water used in bathing and in extracting the flannels was mixed, evaporated to dryness, and tested for boric acid. A very strong reaction for boric acid was obtained, but the amount present was not sufficient to permit its quantitative determination with certainty.

Meine eigenen Versuche wurden mir dadurch ermöglicht, dass mir der Direktor der hydrotherapeut. Anstalt der Universität Berlin, Herr Geh. Med. Rat Prof. D[r] BRIEGER, in zuvorkommendster Weise gestattete, 2 gesunde Versuchspersonen auf seiner Abteilung im elektrischen Glühlichtbad schwitzen zu lassen. Herrn Geheimrat BRIEGER, sowie Herrn Oberarzt D[r] KAISERLING und Herrn D[r] BRAUNE, die die ärztliche Ueberwachung dieser Versuche übernahmen und Schweiss gesunder Männer zur Verfügung stellten, danke ich auch an dieser Stelle bestens für ihre Unterstützung.

Zunächst wurde mit der eingangs beschriebenen Methode Schweiss von Personen untersucht, die keine Borsäure eingenommen hatten.



Die aus 128 und 325 c.c. *normalem* Schweiss gewonnenen Aschenlösungen wurden nach Entfernung der Phosphorsäure auf 100 c c. gebracht. 50 c.c. dieser Lösung verbrauchten, nach dem eingangs erwähnten Verfahren titriert, 2 bzw. 3 Tropfen Natronlauge. Wollte man hieraus die den 1 zur Erzeugung alkalischer Reaktion und der Rotfärbung notwendigen Tropfen übersteigende Menge als Korrektionsfaktor entnehmen, so würde bei der Verarbeitung von 100 c.c. *borsäurehaltigem* Schweiss höchstens etwa 0,0005 von dem gefundenen Borsäurewert abzuziehen sein.

Die Versuche mit Einnahme von Borsäure wurden so angeordnet, dass die eine Person nach Einnahme von 3 gr. Borsäure innerhalb 30 Min., die andere nach Einnahme von ebenfalls 3 gr., denen aber an den beiden vorhergehenden Tagen die Einnahme von 6 gr. Borsäure vorausgegangen war, schwitzte.

In einzelnen verliefen die Versuche folgendermassen :

Versuch XVIII. — (Albrecht), 18. Mai 1905.

12 h.
12 h. 15′ } je 1 gr. Borsäure
12 h. 30′ } = 3,0 gr. Borsäure.

Im Schwitzbad 1 h. 30′—2 h. 20′, 550 c.c. neutral reagierender Schweiss.

Versuch XIX. — (Ladhoff), 18.—20. Mai 1905.

18. V. 05. Von Nachmittags 3 h. 15′ an 3 mal 1 gr. Borsäure.

19. V. 05. 8 h., 12 h., 4 h., je 1 gr. Borsäure.

20. V. 05. 11 h 30′
11 h. 45′ } je 1 gr. Borsäure
12. h. } (Summa 9 gr. Borsäure)

Im Schwitzbad 12 h. 45′—1 h. 30′, 110 c.c. Schweiss.

Versuch XVIII (Albrecht). 3gr. Borsäure				Vers. XIX (Ladhoff). 9 gr. Bors. an 3 Tagen			
Schweiss		Harn		Schweiss		Harn	
Menge in c.c.	Borsäure in gr.	Menge in c.c.	Borsäure in gr.	Menge in c.c.	Borsäure in gr.	Menge in c.c.	Borsäure in gr.
550	**0,0201**	1.–3½ St. 65	0,3944	110	**0,0080**	**10 h. 30′—3 h. d. h. vor der Einnahme der 7., 8., 9. Gramm-dosis u. nach derselben.**	**0,4115**
		3½–6. St. 80	0,2998				
			0,6992				

Selbst als von der einen Person Schweiss in der ausserordentlich grossen Menge von 550 c.c. erhalten wurde, liessen sich nur 0,0201 gr.

Borsäure im Schweiss nachweisen, eine Menge, die günstigenfalls, selbst wenn man eine Korrektur auf Grund der Normalversuche nicht vornimmt, nur 0,7 % der eingeführte Menge ausmachen würde(1). Dass solche

(1) In den *Therapeutischen Monatsheften*, 1904, S. 416, erhebt d. Geh. Med. Rat. Prof. Dr LIEBREICH gegen mich den Vorwurf, dass alle meine Untersuchungen über die Borsäure « an dem Fehler » leiden, ich hätte die « *beträchtliche* Ausscheidung der Borsäure durch den *Schweiss* unberücksichtigt gelassen ». Meinen ausgedehnten Versuchen an gesunden Personen unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen, wonach die in den Magen eingeführte Borsäure im Harn ohne wesentlichen Verlust wiedergefunden worden ist, stellt er Versuche an Menschen im russisch-römischen Bad und im Schwitzbad gegenüber, bei denen er mit Hilfe qualitiver Nachweismethoden im aufgefangenen Schweiss « deutlich » Reaktion auf Borsäure erhielt. Er schliesst hieraus, dass auch unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen ein « nicht unbeträchtlicher Teil der Borsäure » auch durch die Schweissdrüsen entleert wird und dass deshalb die Ergebnisse meiner quantitativen Versuche falsch sein müssen. Des weiteren sagt er, hätte ich, wenn *ich* diese von ihm ausgeführten Versuche angestellt hätte, vermieden, meinen « früheren unrichtigen Behauptungen noch eine neue mangelhafte Beobachtung hinzuzufügen und dementsprechend unrichtige Schlussfolgerungen daran zu knüpfen. » Ich meinerseits hatte den Standpunkt vertreten, dass « aus der nicht mit dem Harn abgegebenen Borsäure auf Zurückhaltung des Restes im Organismus ein Rückschluss gemacht werden » dürfe und dass bei wiederholter Borsäurezufuhr in bestimmten Zwischenräumen « mit der Anhäufung derselben im Körper zu rechnen ist ».

Auf welche Tatsachen stützt sich die Behauptung LIEBREICH's, *dass ein « beträchtlicher » Teil der eingenommenen Borsäure nicht mit dem Harn, sondern mit dem Schweiss ausgeschieden wird, so dass meine Beobachtungen als mangelhaft und die darausgezogenen Schlüsse als unrichtig bezeichnet werden dürfen ?*

Den Angriffen gegen mich sucht Herr Prof. LIEBREICH eine Stütze zu geben, indem er sich erstens an eine damals soeben veröffentlichte Angabe WILEY's (33a) anlehnt, wonach « beträchtliche Mengen » Borsäure durch die Haut entfernt werden sollen, und zweitens 5 Versuche aus seinem Laboratorium anführt, bei denen nach vorausgegangenem Einnehmen von Borsäure Herr Dr S. ein *russisch-römisches* Bad nahm und vier Studenten 1/2 Stunde in einem Schwitzbad zubrachten, worauf der aufgefangene Schweiss *qualitativ* auf Borsäure untersucht wurde.

Was die Angabe WILEY's anlangt, so durfte diese nicht in den Kreis wissenschaftlicher Diskussion gezogen werden, da sie einen Ausspruch WILEY's darstellte, für den auch nicht der geringste Beleg in der Beschreibung der betr. Versuche, der verabreichten Mengen Borsäure, der angewendeten quantitativen Nachweisverfahren u. s. w. beigebracht war. Sie bildete einen Schlussatz in seiner *vorläufigen* Mitteilung. Unterdessen hat WILEY (33b) in einer *ferneren* Veröffentlichung (United States Department of Agriculture, Bureau of Chemistry, Circular No 15) diese Behauptung eingeschränkt, indem er sagt : Es ist « wahrscheinlich » (probable), dass die im Harn nicht gefundenen 20 % der eingenommenen Borsäure « hauptsächlich mit der Perspiration » (chiefly with the perspiration) ausgeschieden werden, und später sie in der endgültigen Mitteilung im Bulletin No 84 (33c) genau präzisiert. Hieraus geht aber hervor, dass die urspüngliche



Verhältnisse, wie sie hier erzwungen wurden, weder bei den von mir angestellten Stoffwechselversuchen noch überhaupt bei Menschen unter gewöhnlichen Bedingungen vorliegen, bedarf keiner weiteren Erwähnung.

Behauptung WILEY's in keiner Weise geeignet ist, zu beweisen, dass 20 % Borsäure den Körper mit dem Schweiss verlassen; denn sie sind nicht im Versuch gefunden, sondern nur erschlossen worden. WILEY hat nämlich im Mittel aller seiner Versuche 23 % der eingeführten Borsäure mit seiner Methode im Harn nicht wiedergefunden. Hieraus und aus dem Befund in Versuchen an Männern, die nach reichlichem Schwitzen Borsäure im Schweiss aber nur qualitativ, nicht quantitativ nachweisbar enthielten, hat WILEY in der endgiltigen Veröffentlichung geschlossen, dass der grösste Teil der nicht im Harn wiedergefundenen 23 % wahrscheinlich durch die Haut abgeschieden werde. Diese Schlussfolgerung ist unbegründet. Jedenfalls ist, nachdem WILEY gegenüber seiner ersten, von LIEBREICH aufgegriffenen uneingeschränkten Behauptung dass *beträchtliche* Mengen durch den Schweiss aussgeschieden würden, später dies dahin eingeschränkt hat, dass *wahrscheinlich* beträchtliche Mengen durch die Haut abgegeben würden und endlich, dass der *grössere Teil der nicht im Harn aufgefundenen Borsäure* mit dem Schweisse den Körper verlasse, LIEBREICH die eine Stütze für seine Behauptung entzogen worden : nach WILEYS und nach vorliegenden Versuchen ist erwiesen, dass in Betracht kommende Mengen Borsäure mit dem Schweiss nicht zur Ausscheidung gelangen.

Es bleibt infolgedessen nur noch übrig, LIEBREICH's eigene Versuche zu betrachten :

In den 5 erwähnten Versuchen, in denen LIEBREICH im Schweiss nach Schwitzkuren Borsäure *qualitativ* hat nachweisen können, ist der ablaufende Schweiss aufgefangen worden, « abgedampft, und der Rückstand in Wasser gelöst » worden. « Die konzentrierte Lösung zeigte, mit Methylalkohol und Schwefelsäure versetzt, deutlich die bekannte grüne Flamme von Borsäuremethylester. Ferner zeigte ein Curcumastreifen mit der Salzsäurelösung des Schweissrückstandes getränkt, beim Trocknen die für die Borsäure charakteristische Rotfärbung ».

Abgesehen davon, dass Angaben über die Mengen des aufgefangenen Schweisses fehlen, ist nach keiner Richtung hin versucht worden, den Begriff « deutliche » Reaktion näher zu bestimmen, indem weder darauf geachtet wurde, wie lange die Aschenlösung grün brannte, noch ob der Schweiss schon direkt, ohne eingedampft zu sein, Borsäurereaktion gab, wie derartige Angaben z. B. von uns gemacht worden sind. Im Hinblick auf WILEY's und unsere Versuche muss ausgesprochen werden, dass es sich in diesen Versuchen nur eben um qualitativ nachweisbare Mengen Borsäure handelte.

Auch hier hat man es nicht für nötig gehalten, den mühevollen und zeitraubenden *quantitativen* Versuchen aus dem Kais. Gesundheitsamt ebenfalls ziffernmässig bestimmte Angaben gegenüberzustellen, sondern sich damit begnügt, unter Anlehnung an eine damals durch keinerlei Versuche gestützte Behauptung WILEY's mir vorzuwerfen, *ich* hätte diese Versuche anzustellen unterlassen. Aus der Tatsache, dass nach Schwitzkuren Borsäure in *qualitativ* nachweisbaren Mengen in den Schweiss übergeht, wird ohne weiteres geschlossen, dass auch unter den üblichen Lebensbedingungen in Betracht kommende Mengen Borsäure mit dem Schweiss den Körper verlassen und dass diese *beträchtlich* sein müssen, so dass es nicht zulässig sei, allein aus dem Harnbefund einen Schluss auf den

Auch mit dem Schweiss erfolgt also keine irgend wie beträchtliche Abgabe der eingeführten Borsäure.

Die Ergebnisse dieser am *Tier* und am *Menschen* angestellten Versuche lassen sich folgendermassen zusammenfassen :

I. Versuche am **Tier.**

In Versuchen an Kaninchen und an einem Hund ist bei Einspritzung von Boraxlösung in das Blut oder unter die Haut Borsäure auf den Magen und den Darm abgeschieden worden. Diese Mengen haben sich beim Hund quantitativ bestimmen lassen.

II. Versuche am **Menschen.**

1. *Die innerlich genommene Borsäure wird ohne in Betracht kommenden Verlust mit dem Harn abgeschieden. Rund 50 % sind vom Organismus in 12 Stunden abgestossen; für die Ausscheidung der übrigen 50 % bedarf es der 6—8 fachen Zeit. Bei Untersuchung der Einzelstunden fällt das Maximum der Ausscheidungskurve in die 2. oder 3. Stunde nach der Borsäureaufnahme, die Ausscheidung klingt dann allmählich, aber mit kleinen Schwankungen ab.*

---

noch nicht aus dem Körper ausgeschiedenen und deshalb noch im Körper zurückgehaltenen Rest der aufgenommenen Borsäure zu machen.

Die Untersuchungsmethode, die meinen Schlüssen als Grundlage gedient hat, ist weder von Herrn Prof. LIEBREICH, noch von anderer Seite irgendwie bemängelt worden. Ueberdies hat sich ihre Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit durch weitere Versuche von neuem dartun lassen. Hätte den Angriffen in den Therap. Monatsheften eine Berechtigung zukommen sollen, so hätte erstens die von mir und SONNTAG angewendete quantitative Nachweismethode als unzuverlässig erwiesen werden müssen, und zweitens mit einer zuverlässigeren meine Befunde, wonach die innerlich genommene Borsäure ohne nennenswerten Verlust sich im Harn hat wieder auffinden lassen, nachgeprüft und widerlegt werden müssen. Beides ist nicht geschehen.

Anstelle seiner Versuche, in denen qualitativ nach Borsäure im Schweiss gesucht wurde, hätte LIEBREICH den « beträchtlichen » Gehalt einer bestimmten Menge Schweiss an Borsäure ziffernmässig ermitteln und versuchen müssen, an derselben Person festzustellen, ob beim Schwitzen eine der im Schweiss zur Ausscheidung gelangenden *beträchtlichen* Menge entsprechend geringere Menge im Harn aufzufinden war.

Die oben im Text beschriebenen Versuche haben aber den Beweis geliefert, dass LIEBREICH zu seiner Behauptung, dass beträchtliche Mengen Borsäure den Körper mit dem Schweiss verlassen, nicht berechtigt war. Selbst seine eigenen Versuche sind also nicht imstande, seine Behauptung zu stützen. Meine Schlüsse werden durch diese qualitativen Schwitzversuche LIEBREICH's nicht berührt.

Auf die Angriffe LIEBREICH's *auf meine wissenschaftliche Zuverlässigkeit und Ehre werde ich, nachdem ich in vorliegenden Versuchen die Untersuchungen, die* LIEBREICH *hätte anstelle sollen, ausgeführt und damit meine Behauptung experimentell durch weitere und zwar direkte quantitative Versuche gestützt habe, mit keinem Worte eingehen.*



Der qualitative Nachweis im Harn gelingt bisweilen bis zum 9. Tag nach beendigter Borsäurezufuhr.

2. *Die Borsäure ist nicht ausspülbar, d. h. die Ausscheidungsgrösse und Schnelligkeit verläuft unabhängig von der gesteigerten Wasseraufnahme und Harnabsonderung.*

3. *Die wiederholt aufgenommenen Mengen Borsäure können sich zum Teil im Organismus anhäufen.*

4. *Mit dem Kot verlassen höchstens minimale Mengen Borsäure den Körper (0,0—0,006 gr., in einem Fall 0,018 gr. nach Einnahme von täglich 3 gr. Borsäure).*

5. *Nach den quantitativen Untersuchungen findet weder mit dem Speichel noch mit der Milch eine in Betracht kommende Abscheidung statt.*

6. *Selbst wenn nach Einnahme von 3000 milligr. 550 c.c. Schweiss, und nach während 3 Tagen aufgenommenen 9000 milligr. 110 c.c. Schweiss abgegeben wurden, waren höchstens 20 bzw. 8 milligr. Borsäure im Schweiss wiederzufinden. Diese Ergebnisse, wonach auch der Schweiss sich an der Ausscheidung der Borsäure nicht beteiligt, stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Versuche* Wiley's.

7. *Da sich aus dem direkten Harnbefund ergibt, dass die Borsäure ohne nennenswerten Verlust durch die Niere abgegeben wird, und aus den quantitativen Versuchen hervorgeht, dass im Speichel, in der Milch und selbst unter extremsten Verhältnissen im Schweiss in Betracht kommende Mengen Borsäure nicht ausgeschieden werden, so ist — praktisch gesprochen — die Niere das für die Ausscheidung der Borsäure in Betracht kommende Organ.*

8. *Als zwingender Schluss folgt hieraus, dass — praktisch gesprochen — alle Borsäure, soweit sie zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht im Harn enthalten ist, noch im Organismus steckt und in der darauf folgenden Zeit mit dem Harn zur Abscheidung gelangen muss.*

Nachsatz bei der Korrektur.

Einer gütigen Auskunft des Herrn Dr Wiley vom 29. Juni 1905 entnehme ich folgende Einzelheiten seiner Methode und folgende systematischen Versuche :

A suitable amount of the urine (depending upon its content of boric acid) was transferred to a porcelain dish, partially neutralized with sodium hydroxid, and barium hydroxid added to a strongly alkaline reaction. The sample was then evaporated to dryness and ignited. After cooling the residue was digested on the water bath with hydrochloric acid for some time, after which it was diluted with water, the digestion on the water bath continued until the solution was as complete as possible, when it was made alkaline with sodium hydroxid and filtered.

The insoluble material was again dissolved as completely as possible in hydro-

chloric acid and digested on the water bath for some time, diluted with water, made alkaline with sodium hydroxid with the addition of a small amount of baryta water, and again filtered, and the insoluble material thoroughly washed. Great care must be taken of course that the amount of barium hydroxid present at all time is sufficient to combine with all of the phosphoric acid. Care must also be taken to work with a definite amount of solution and conduct all operations in an absolutely uniform manner. By so doing, the error due to the solubility of barium phosphate will be uniform and a correction may be made from the known solubility of barium phosphate, or better by blank determinations: that is, by the figure obtained from urine containing no boric acid.

In case the amount of boric acid present is considerable it is best to again dissolve the insoluble matter, digest with acidulated water, make alkaline and filter a third time. The filtrate containing all of the boric acid and a small amount of barium phosphate is acidified with hydrochloric acid and brought to the boiling point for the purpose of expelling carbon dioxid. It is then cooled quickly a drop of methyl orange added, and exactly neutralized with sodium hydroxid, free from carbon dioxid. From 2 to 4 grams of mannite (depending on the amount of solution) and a few drops of a solution of phenyl phthalein are then added, an the solution titrated with sodium hydroxid (free from carbon dioxid) which has been standardized against a known solution of boric acid. If the solution of sodium hydroxid employed be standardized by any of the ordinary methods the results will be 3 or 4 per cent too high.

The results obtained by this method in the examination of urine were checked from time to time by ignition and distillation with methyl alcohol, the distilled boric acid sometimes being titrated and sometimes determined by weighing in the presence of lime. The volumetric method above given, however, was found to give perfectly satisfactory results.

The limit of error ordinarily experienced in this method is illustrated by 2 sets of results given below. These results were obtained by different operators at different times which explains the fact that the correction necessary to apply to the volume of standard alkali used as determined by the blank is not uniform in the 2 experiments. In both cases the standard alkali employed was of such strength that 1 c.c. equalled 0.0078 grams of boric acid (HBO_3).

Volume of Urine (c.c.)	Boric acid added (grams)	Volume alkali consumed (c.c.)	Corrected volume alkali consumed (c.c.)	Boric acid found (grams)
200	0	2,1	—	—
200	0	1,4	—	—
200	0	1,3	—	—
200	0	1,6	—	—
200	0	1,8	—	—
200	0	1,4	—	—
Average		1,6		
200	0,065	9,9	8,3	0,0647
200	0,065	9,6	8,0	0,0624
200	0,065	9,8	8,2	0,0640
200	0,130	18,0	16,4	0,1279
200	0,130	18,1	16,5	0,1287
200	0,130	17,5	15,9	0,1240
200	0,130	17,7	16,1	0,1256
200	0,130	17,8	16,2	0,1264
200	0,195	26,0	24,4	0,1903
200	0,195	25,5	23,9	0,1864
200	0	2,1	—	—
200	0	1,9	—	—
200	0	2,1	—	—
200	0	2,5	—	—
200	0	2,4	—	—
200	0	2,5	—	—
200	0	2,3	—	—
Average		2,3		
200	0,13	19,7	17,4	0,1357
200	0,13	19,9	17,6	0,1373
200	0,13	18,5	16,2	0,1264
200	0,13	18,1	15,8	0,1232
200	0,13	18,3	16,0	0,1248

Die von Wiley angewendete Bestimmungsmethode der Borsäure beruht also ebenfalls auf dem Prinzip der *Titration* (bei Gegenwart von Mannit). Von dem von uns benutzten Verfahren unterscheidet sie sich durch die Art der Phosphorsäure-Ausfällung mittels Barythydrat. Ohne Gelegenheit gehabt zu haben, Wiley's Methode mit der unserigen zu vergleichen, kann in eine kritische Besprechung nicht eingetreten werden. Auffällig ist, dass in Wiley's Versuchen an *normalem Harn* ein so grosser Verbrauch an Natronlauge (bei 200 c.c bis zu 2,5 c.c. einer stärkeren Natronlauge als der von uns angewendeten) eintrat, während in unseren Versuchen nur einige Tropfen der schwächeren Natronlauge (bei 100 c.c. Harn) verbraucht wurden.

Borsäure-Literatur.

Experimentell-pharmakologisch.

1. C. G. MITSCHERLICH : *De acidi acetici.,.. et boracici effectu in animalibus observato.* Commentatio, Berlin, 1845.
2. BINSWANGER : *Würdigung der Borsäure u. s. w. auf den gesunden und kranken thierischen Organismus.* München, 1846.
3. PANUM : *Ueber die Sekretionskurve des Harnstoffes und des Harns... nach einer aus... mit einem Zusatz von Borsäure... bestehenden Mahlzeit.* Jahresber. f. Tierchemie, 4, 1874, p. 365.
4. CYON : *Sur l'action physiologique du borax.* Compt. rend., 87, 1878, p. 845.
5. J. NEUMANN : *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Borsäure.* Diss. Dorpat (Kaiserl, Veterinär-Institut unter Semmer), 1879; auszugsweise im Archiv für exp. Path. u. Pharmak., 14, 1881, p. 149.
6. GRUBER : *Ueber den Einfluss des Borax auf die Eiweisszersetzung im Organismus.* Zeitschr. f. Biol., 16, 1880, p. 198.
7. FORSTER : *Ueber die Verwendbarkeit der Borsäure zur Konservierung von Nahrungsmitteln.* Arch. f. Hyg., 2, 1884, p. 75 und Ber. d. Deutsch. chem. Gesellschaft, 16, 1883, p. 1754.
8. MATTERN : *Ueber die Verwendung der Borsäure.* Ber. über d. 7. Vers. d. fr. Ver. bayr. Vertr. d. angew. Chem., 1888.
9. GAUCHER : *Note sur le pouvoir toxique de l'acide borique, etc.* Gazette hebdom., 1888, p. 102 und la Semaine médicale, 1888, p. 38, 54, 74.
10. PLAUT : *Untersuchungen über die Rückwirkung der Borsäure auf die Nieren in ihrer Anwendung als Antisepticum.* Diss. Würzburg, 1889.
11. PAUL A. E. WAGNER : *Ueber die diuretische Wirkung des Borax.* Diss., Kiel, 1892.
12. POUCHET : Expériences sur l'action du borax dans l'alimentation in BROUARDEL, *Les empoisonnements criminels et accidentels.* 1902.
13. MORRO und GAEBELEIN : *Ueber das Resorptionsvermögen der Harnblase.* Zeitschr. f. klin. Med., 32, 1897, p. 12.
14. CHITTENDEN und GIES : *The influence of borax and boric acid upon nutrition with special reference to proteid metabolism.* Am. journ. of physiol., 1, 1898, p. 1.
15. ANNETT : *Boric acid and formalin as milk preservatives.* Lancet, 1899, II, p. 1282.
16. LIEBREICH : *Gutachten über die Wirkung der Borsäure und des Borax.* Vierteljahrsschrift für gerichtl. Med., III. Folge, Bd. 19, 1900, p. 83.
17. — *Ueber die Wirkung der Borsäure und des Borax* (ein zweites Gutachten). Berlin, Hirschwald, 1903.
18. SANTESSON : *Einiges über pathologische Veränderungen bei Borsäurevergiftung.* Skand. Arch. f. Physiol., 10, 1900, p. 191.
19. BACKHAUS u. BRAUN : *Das Milcheiweiss als Nahrungsmittel.* Ber. d. Landw. Instituts Königsberg, 1900, Heft 5, p. 34.
20. KISTER : *Ueber Gesundheitsschädlichkeit der Borsäure als Konservirungsmittel für Nahrungsmittel.* Zeitschr. f. Hygiene, 37, 1901. p. 225.
21. RÖSE : *Untersuchungen über Mundhygiene.* Zeitschr. f. Hygiene, 36, 1901, p. 161.
22. TUNNICLIFFE und ROSENHEIM : *On the influence of boric acid and borax upon the general metabolism of children.* Journ. of hygiene, 1, 1901, p. 168.



23. Heffter : *Ueber den Einfluss der Borsäure auf die Ausnutzung der Nahrung.* Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 97.

24. E. Rost : *Ueber die Wirkungen der Borsäure und des Borax auf den tierischen und menschlichen Körper, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Verwendung zum Konserviren von Nahrungsmitteln.* Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 1.

25. R. O. Neumann : *Ueber den Einfluss des Borax auf den Stoffwechsel des Menschen.* Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 89.

26. Rubner : *Ueber die Wirkung der Borsäure auf den Stoffwechsel des Menschen.* Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 70 und Hygienische Rundschau, 12, 1902, p. 161.

27. E. Overton : *Beitr. zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie.* Arch. f. d. ges. Physiologie, 92, 1902, p. 243.

27a. Doane and Price : *The influence of preservatives upon the food value of milk. Maryland-*Agriculture Exp. Station. September 1902.

28. Fr. Hofmann : *Die angebliche Unschädlichkeit von Borsäure im Fleische.* Deutsch. med. Wochenschr., 1902, p. 832.

29. A. Loewy : *Bemerkungen zur Wirkung der Borpräparate auf den Stoffwechsel.* Verhandl. d. Physiol. Gesellsch. zu Berlin. Arch. f. Physiol., 1903, p. 378.

30. Th. A. Maass : *Ueber die Einwirkung von Borax, Borsäure u. s. w. auf die lebende Froschhaut.* Therap. Monatshefte, 1903, p. 115.

31. Franz : *Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des neutralen schwefligsauren Natriums... sowie einiger anderer Stoffe auf Kaulquappen.* Arb. Kais. Ges.-Amt, 21, 1904, p. 309 ff.

32. Ch. Harrington : *Borated food as a cause of lesions of the kidneys.* The American journal of the med. sciences, 1904, September.

33. H. W. Wiley : a) *Vorläufige Mitteilung.* Yearbook of the United States Departm. of Agriculture, 1903, p. 302; b) *Circular N° 15.* United States Department of Agriculture, Bureau of Chemistry, einen Auszug darstellend aus : c) *Influence of food preservatives and artificial colors on digestion and health. I. Boric acid and borax.* U. S. Departm. of. Agriculture. Bull. N° 84, part. I, Washington, 1904.

Einfluss auf Fermente.

34. L. Wolberg : *Ueber den Einfluss einiger Salze und Alkaloide auf die Verdauung.* Arch. f. d. gesamte Physiologie, 22, 1880, p. 291.

35. Leffmann : *Ueber Verdauungsfermente unter besonderer Berücksichtigung ihrer Beeinflussung durch Konservirungsmittel in Speisen.* Journ. Frankl.-Inst., 147, 1898, p. 97, zitiert nach Chem. Centralbl., 1899, I, p. 754.

36. Keppler : *Ueber den Wirkungswerth von Pepsin und Pankreatin in Gegenwart von Borsäure.* Pharm. Centralh., 1899, N° 2.

37. Foulerton : *The influence on health of chemical preservatives.* Lancet, 1899, II, p. 1427.

38. Liebreich : *Ueber die Wirkung der Borsäure und des Borax.* Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med., III, F., Bd. 19, 1900. p. 83.

39. Halliburton : *Remarks on the use of borax and formaldehyde as preservatives of food.* Brit. med. Journ., 1900, II, p. 1.

40. Hahn und Geret : *Ueber das Hefeendotrypsin.* Zeitschr. f. Biologie, 40, 1900, p. 117.



41. WEITZEL : *Ueber die Labgerinnung der Kuhmilch unter dem Einfluss von Borpräparaten und anderen chemischen Stoffen*. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 126.

42. H. R. WEISS : *Zur Kenntnis der Trypsinverdauung*. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 40, 1903/1904, p. 480.

Bakteriologisch.

43. BUCHOLTZ ; *Bakterien und Antiseptika*. Arch. f. experim. Path. u. Pharm., 4, 1875, p. 1.

44. KOSEGARTEN : *Der Einfluss des Kali chloricum und des Borax auf niedere pflanzliche Organismen untersucht*. Dissert. Kiel, 1878.

45. HABERKORN : *Das Verhalten von Harnbakterien gegen Antiseptika*. Dissert. Dorpat, 1879.

46. P. KÜHN : *Ein Beitrag zur Biologie der Bakterien*. Dissert. Dorpat, 1879.

47. R. KOCH : *Ueber Desinfektion*. Mitt. a. d. Kais. Gesundheitsamte, I, 1881, p. 234.

47a. DE LA CROIX : *Das Verhalten der Bakterien des Fleischwassers gegen Antiseptika*. Arch. f. exp. Path. und Pharmakol., 13, 1881, p. 175.

48. KOSSIAKOF : *De la propriété que possèdent les microbes de s'accomoder aux milieux antiseptiques*. Annal. Inst. Pasteur, 1, 1887, p. 465.

49. KITASATO : *Ueber das Verhalten der Typhus- und Cholerabazillen zu säure- oder alkalihaltigen Nährböden*. Zeitschr. f. Hygiene, 3, 1888, p. 404.

50. LAZARUS : *Die Wirkungsweise der gebräuchlichen Mittel zur Konservirung der Milch*. Zeitschr. f. Hygiene, 8, 1890, p. 207.

51. PETTERSON : *Experim. Untersuchungen über das Konserviren von Fleisch und Fischen mit Salzen*. Arch. f. Hygiene, 37, 1900, p. 171.

52. LANGE : *Beitrag zur Frage der Fleischkonservirung mittels Borsäure, Borax u. s. w.* Arch. f. Hygiene, 40, 1901, p. 143.

53. ROLLY : *Zur Analyse der Borax u. s. w.-Wirkung bei Fäulnisvorgängen, etc.* Arch. f. Hygiene, 41, 1901, p. 348.

54. O. SACHS : *Experim. Unters. über Harnantiseptika*. Wiener klin. Wochenschr., 1902, No 17, p. 443.

55. TH. BOKORNY : *Empfindlichkeit der Milchsäurebakterien gegen verschiedene Substanzen*. Pharmaz. Zentralhalle, 1905, No 12, p. 223.

56. BASSENGE : *Ueber die Wirkung der Borsäure auf einige Bakterien der sogen. Fleisch- und Wurstvergiftungen*. Zeitschr. f. exper. Path. und Therapie, 1905, Bd. II, p. 113.

Therapeutisch.

57. POLLI : *Maladies par ferment morbifique. Des propriétés anti-fermentatives de l'acide borique, etc.* Paris, 1877 und Berichte d. deutschen chem. Gesellschaft, 1877, p. 1382.

58. GOWERS : *On psoriasis from borax*. Lancet, 1881, II, p. 546.

59. STEWART-LOCKIE : *Treatment of epilepsy by borax*. Brit. med. journ. 1882, II, p. 789.

60. VIGIER : *Note préliminaire sur l'action physiologique du borate de soude*. C. rend. soc. biol., 1883, p. 44.

61. M. ROSENTHAL : *Untersuchungen und Beobachtungen über Arzneimittel*. Anzeiger der K. K. Gesellschaft der Aerzte zu Wien, 1884, No 12, p. 58 und Wien. med. Blätter, 1884, p. 78.

62. JOHNSON : Virchow-Hirsch's Jahresber., 1885, I, p. 401.

63. WILDNER : *Zur therapeutischen Verwerthbarkeit der Borsäure*. Dissert. Würzburg, 1885.



64. Corlett : *Clinical observations on the ingestion of boracic acid and its effect on the skin, the boracic acid eruption so-called.* Journ. of the Amer. Med. Assoc., 15, 1890, p. 918.

65. Russel u. Taylor : *The treatment of epilepsy by biborate of soda.* Lancet, 1890, I, p. 1061.

66. Jaenicke : *Ueber die therapeutische Verwertung der Borsäure, etc.* Therap. Monatshefte, 1891, p. 477.

67. Ch. Féré : *De l'influence de l'antisepsie intestinale sur la tolérance de quelques médicaments.* La semaine médicale, 1891, p. 38.

68. P. J. B. Cure : *De l'emploi du borate de soude dans le traitement de l'épilepsie.* Thèse, Montpellier, 1891.

69. Rovighi : *Die Aetherschwefelsäuren im Harn und die Darmdesinfektion.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, 16, 1892, p. 20.

70. Mairet ; *Traitement de l'épilepsie par le borate de soude.* Le Progrès médical, 1891, II, p. 257 u. 1892, I. p. 97.

71. Ch. Féré : *Note sur l'action du borax administré par la voie gastrique sur les sécrétions cutanées.* C. rend. soc. biol., 1893, p. 987 und *Le borisme, etc.* Semaine médicale, 1894, p. 497.

72. — *Du borax dans le traitement de l'épilepsie.* Revue de médecine, 15. 1895, p. 750.

73. A. Hall : *The possible dangers of treating extensive burns with boracic ointment.* Lancet, 1896, I, p. 993.

74. Rasch : *Ein Fall von Borsäure-Exanthem.* Virchow-Hirsch's Jahresber., 1877, I, p. 351.

75. R. B. Wild : *Dermatitis and other toxic effects produced by boric acid and borax.* Lancet, 1899, I, 23.

76. A. Hall : *Boracic acid poisoning.* Lancet, 1899, I, p. 261.

77. Grumpelt : *Symptoms of poisoning by boracic acid.* Brit. med. Journ. 1890, I, p. 17.

78. Evans : *Toxic effects of boracic acid.* Brit. med. Journ., 1899, I, p. 209.

79. A. Hall : *Erythematous rash due to boric acid.* Brit. med. Journ., 1900, II, 1821.

80. Handford : *Erythematous rash due to boric acid.* Brit. med. Journ., 1900, II, p. 1495.

81 Rinehart : *Zwei Fälle von Vergiftung mit Borsäure.* Münchener med. Wochenschr., 1902, p. 204.

82. Le Clerc : *Effets caustiques d'un gargarisme boriqué.* Semaine médicale, 1902, N° 6, p. 48.

83. C. Gerhardt : *Ueber Entfettungskuren.* Therapie der Gegenwart, 1902, N° 6, p. 241.

84. Mankiewicz : Berl. klin. Wochenschr., 1903, p. 87.

85. Mendel : Berl. klin. Wochenschr., 1903, p. 87.

86. G. Merkel : *Die Verwendung der Borsäure in der inneren Medizin.* Münchn. med. Wochenschr., 1903, p. 100. Entgegnung hierauf : O. Liebreich, Therap. Monatshefte, 1903, III. u. VII.; G. Merkel : Münchn. med. Wochenschr., 1903, p. 908.

87. Hoppe : *Ueber schädlich wirkende Eigenschaften der Borsäure bei innerlicher Verabreichung.* Arztl. Sachverst. Ztg., 1903, p. 257.

88. v. Noorden : *Bemerkungen über die Schädlichkeit der Borsäure.* Therap. d. Gegenwart, 1903, p. 93.

89. K. Senz : *Ueber Erfahrungen bei Entfettungskuren mit Borsäure.* Ther. d. Gegenw., 1903, p. 158.

90. V. Vohryzek : *Ueber den therapeutischen Wert der Borsäure bei Skorbut.* Klin.-ther. Wochenschr., 1903, p. 268.



91. M. CLOETTA : *Zur Kenntnis der Borsäurewirkung.* Ther. d. Gegenwart, 1903, No 3.
92. L. WAELSCH : *Ueber unangenehme Nebenwirkungen nach Applikation medikamentöser Salben auf die Haut (Borsalbe).* Prag. mediz. Wochenschr., 1903, No 35.

Vergiftungen.

93. MOLODENKOW : *Zwei Fälle von Vergiftung durch Borsäure.* Petersb. med. Wochenschr., 1881, No 42.
94. BRUZELIUS : *Ueber Borsäurevergiftung.* Virchow-Hirsch's Jahresber., 1883, I, p. 400.
95. WARFWINGE : *Fall von Borsäurevergiftung.* Virchow-Hirsch's Jahresber., 1883, I, p. 401.
96. ALMCQVIST : Schmidt's Jahrbücher d. ges. Medizin, 198, 1883, p. 28.
97. HOGNER : *Vergiftungsfälle durch Borsäure.* Virchow-Hirsch's Jahresber., 1884, I, p. 359.
98. G. T. WELCH : *Toxicological effects of boracic acid.* Medical Record, 34, 1888, p. 531.
99. G. LEMOINE : *De la toxicité de l'acide borique.* Gaz. méd. de Paris, 1890, p. 205 u. 222.
100. SCHWYZER : *Ueber Borsäurevergiftung.* New-Yorker med. Wochenschr., 1895, p. 263.
101. BRANTHOMME : *Zwischenfälle nach Borsäure.* Therap. Monatsh., 1897, p. 175.
102. ZUM BUSCH : Münchener med. Wochenschr., 1902, No 5, p. 204.
103: CHARLES L. BEST : *Boric acid poisoning.* Report of a fatal case with autopsy. Transact. of the Chicago Patholog. Society, 6, 1904, p. 161.

Ausscheidung.

104. G. L. HARNIER : *Quaedam de transitu medicamentorum in lac.* Diss. Marburg, 1847.
105. H. QUINCKE : *Ueber die Ausscheidung von Arzneistoffen durch die Darmschleimhaut.* Arch. f. Physiol., 1868, 2, p. 150.
106. JOHNSON : Virchow-Hirsch's Jahresber., 1885, I, p. 401, und Jahresber. f. Tierchemie, 15, 1885, p. 235.
107. JAY : *Sur la vitesse de l'élimination de l'acide borique par l'urine.* Annal. d'hygiène publ., III. Serie, 37, 1897, p. 493.
108. E. ROST : *Notiz zur Kenntniss der Ausscheidung des Borax.* Arch. f. Physiol., 1899, Suppl., p. 568.
109. E. ROST : *Zur pharmakolog. Beurteilung der Borsäure unter besonderer Berücksichtigung ihrer Ausscheidung.* Verh. der Physiol. Gesellsch. zu Berlin, 15. XII. 1902, Arch. f. Physiologie, 1903, p. 369.
110. SONNTAG : *Ueber die quantitative Untersuchung des Ablaufs der Borsäureausscheidung aus dem menschlichen Körper.* Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amte, 19, 1902, Heft 1.
110a. LIEBREICH : *Ueber Ausscheidung der Borsäure beim Menschen durch den Schweiss.* Therap. Monatshefte, 1904, p. 416.
110b. WILEY : Vergl. No 33.

Konservirungsmittel.

111. NYSTRÖM : *Ueber Aseptin* (Borsäure). Schmidt's Jahrb., 154, 1872, p. 211.
112. LE BON : *Sur les dangers du borax pour la conservation de la viande, etc.* Compt.-rend. 87, 1878, p. 936.
113. LIEBREICH : *Ueber Konservierung mit Borsäure.* Berl. klin. Wochenschr., 1887, No 33. p. 605, und Therap. Monatsh., 1887, p. 353.



114. Popp und Fresenius : *Die Frankfurter Würste und deren Büchsenkonserven.* Zeitschr. f. öffentl. Chemie, 1897, p. 155.

115. Polenske : Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, 12. 1896, p. 548; 17, 1900, p. 561; 19, 1902, Heft 1.

116. Lebbin : *Ueber die Zulässigkeit der Borsäure zur Nahrungsmittelkonservierung.* Die mediz. Woche, 1901, p. 409.

117. Beythien und Hempel : *Ueber Bestimmung der Borsäure in Fleischkonserven und die Abnahme des Borsäuregehaltes beim Wässern.* Zeitschr. f. Untersuchung d. Nahrungs- und Genussm., 1899, p. 842.

118. Kister : *Ueber Gesundheitsschädlichkeit der Borsäure als Konservirungsmittel für Nahrungsmittel.* Zeitschr. f. Hygiene, 37, 1901, p. 226.

119. Report of the departmental committee on the use of preservatives and colouring matters. London, 1901.

120. A. P. F. Richter : *Bakterielles Verhalten der Milch bei Boraxzusatz.* Arch. f. Hyg., 43, 1902, p. 151.

121. Kuschel : *Ueber die Wirkung des Einlegens des Fleisches in verschiedene Salze.* Arch. f. Hyg., 43, 1902, p. 134.

122. Vaughan u. Veenboer : *The use of borax and boric acid as food preservatives.* American medecine, 1902, 15. März.

123. R. Boehm : *Zur Beurteilung der Borsäure und des Borax als Fleischkonservierungsmittel.* Münchn. med. Wochenschr., 1902, p. 2049.

124. Dosquet-Manasse : *Ueber den Missbrauch der Borsäure.* Berl. klin. Wochenschr., 1902, p. 1167.

125. E. Harnack : *Einige Betrachtungen über Fleischpräservesalze.* Deutsch. med. Wochenschr., 1902, p. 887.

126. *Technische Begründung der Vorlage, auf Grund deren der Bundesrat gemäss § 21 des Fleischbeschaugesetzes den in der Bekanntmachung des Reichskanzlers vom 18. II. 1902* (Reichs-Gesetzblatt, S. 48) *veröffentlichten Beschluss über gesundheitsschädliche und täuschende Zusätze zu Fleisch und dessen Zubereitung gefasst hat.* Deutsch. Reichs-Anzeiger, 1902, No 47; auch abgedruckt in Arztl. Sachverst.-Ztg., 1902.

127. V. Gerlach : *Zur Borsäure-Frage.* Nürnberg, Tümmel, 1902.

128. H. Meyer : *Beitrag zur pharmakolog. Beurteilung der Borpräparate.* Hygienische Rundschau, 12, 1902, p. 1233.

129. E. Rost : *Borsäure als Konservierungsmittel.* Beiträge zur Beurteilung der Angriffe gegen das Verbot der Verwendung von Borsäure und deren Salzen bei der Zubereitung von Fleisch. Berlin, Springer 1903.

130. E. Rost : *Sind Borsäure und Borax wirkungs- und gefahrlos für den Organismus?* Deutsch. med. Wochenschr., 1903, No 7 u. 8.

131. *Boric acid and potted shrimps.* Lancet, 1903, I, p. 979.

132. Bertenson : *Ueber die Konservierung von Kaviar mit Bor- und Salizylsäure zu industriellen Zwecken.* Russ.-mediz. Rundschau, 1, 1903, p. 311.

133. P. Brouardel : *Accidents causés par l'addition des antiseptiques aux aliments.* Annal. d'hyg. publ. III. Serie, 49, 1903, p. 420.



Chemisch.

134. HÖNIG u. SPITZ : Zeitschr. f. angew. Chemie, 1896, p. 549.
135. IONES : Zeitschr. f. anorgan. Chem , 20, 1899, p. 112.
136. POLENSKE : Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, 17, 1900, p. 561.
137 A. HEDEBRAND : *Ueber Menge und Bestimmung der Borsäure in Vegetabilien.* Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genussmittel, 1902, p. 1044.
138. KARL WINDISCH : *Die Bestimmung der Borsäure,* Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- und Genussmittel, 1905, N° 11, p. 641.

Borsäure als normaler Bestandteil in Pflanzen.

139. RIPPER : *Weinbau und Weinhandel,* 6, 1888, p. 331.
140. G. BAUMERT : *Zur Frage des normalen Vorkommens der Borsäure im Weine.* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch., 21, 1888, p. 3290.
141. HOTTER : Zeitschrift für Nahrungsm.-Unters., 9, 1895, p. 1.
142. K. WINDISCH : *Ueber die Zusammensetzung der Trinkbranntweine.* Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, 14, 1898, p. 391.
143. F. SCHAFFER : *Ueber den Borsäuregehalt des Weines.* Schweiz. Wochenschr. f. Chemie und Pharmazie, 40, 1902, p. 478.
144. LIPPMANN : *Borsäure in Citronen und Apfelsinen.* Chem. Ztg., 1902, p. 465.
145. ALLEN und TANKARD : *Determination of boric acid in fruits etc.* The Analyst, 29, 1904, p. 301.



Université de Louvain. — Institut de Thérapeutique.

Composés arsénicaux en présence d'albuminoïdes

PAR

M. IDE,
Professeur de Thérapeutique à Louvain.

Le rôle évident et important de l'arsénic dans l'organisme a préoccupé les chimistes et les thérapeutes de tout temps.

Alors que l'hypothèse la plus simple à première vue était d'admettre avec Liebig que des poisons aussi toxiques que les composés arsénicaux entraient en combinaison avec les substances protéiques, Binz parvint à démontrer, il y a déjà 25 ans, que cette hypothèse n'avait aucune observation positive en sa faveur. Par contre, avec ses élèves Schulz et Watts il démontra dans une série de mémoires (1) que l'arsénic peut jouer un tout autre rôle : S'oxydant et se réduisant alternativement dans certains organes, il pourrait de ce chef activer notre métabolisme et cela seul suffirait pour expliquer bien des choses sur l'action biologique des arsénicaux.

Quand nous introduisons dans le milieu vivant qui est si riche en composés instables et oxydables, un agent porteur d'oxygène sous une forme facile à utiliser nous pouvons nous attendre à des conséquences étendues.

Si nous livrons de l'oxygène sous une forme trop virulente, ozone, nitrates, chlorates, nous provoquerons des véritables accidents moléculaires dans les masses vivantes; nous aurons empoisonné les cellules.

(1) Binz et Schulz : Arch. f. exper. Path. und Pharmakol., 1879 à 1882. Bd. 11 et 13, 14 et 15.



Mais de l'oxygène sous une tension proche de celle de l'hémoglobine oxygénée, pourra parfois supplier avec avantage à la paresse de nos agents vitaux quels qu'ils soient.

Comme dans l'hémocyanine de L. Frédericq le cuivre joue pour les poulpes le rôle du fer de notre sang : nous pouvons nous attendre à trouver d'autres métaux ou métalloïdes dans un rôle analogue.

Quand on se représentait les combustions organiques comme devant se faire en vertu de la seule affinité de l'oxygène pour les substances instables de nos tissus, le jeu des oxydants et des réducteurs chimiques devait être considéré comme de première importance.

Mais aujourd'hui on constate de plus en plus que nos composés organiques ne sont ni si instables, ni si avides d'oxygène; il faut *plus* que la présence d'oxygène pour entrainer la combustion biologique, il faut en outre des ferments hydrolysants et oxydants, auxquels nous commençons à attribuer le rôle principal.

Ces notions plus modernes ne doivent pas jeter par une conclusion hâtive dans une erreur en sens contraire, en attribuant toutes les vertus actives aux ferments et en ne comptant pour rien les composés oxydables et réductibles en présence.

Sans escompter les surprises que la Biologie occasionne fréquemment aux conceptions chimiques courantes, nous devons être d'autant plus réservés dans nos hypothèses, qu'il s'agit dans le cas spécial qui nous occupe de corps chimiques que nos cellules vivantes modifient autrement que nos cellules mortes.

Et à ce point de vue les analyses si rigoureuses faites par Binz conserveront toujours leur poids dans l'appréciation des phénomènes et ils méritent d'être rappelés succinctement.

Quand on introduit de l'arséniate (arsénic au maximum d'oxydation) dans le corps, une partie de cet arsénic se retrouve sous une forme réduite. Tous nos tissus *morts* ou *vivants* font cette réduction.

Quand on introduit de l'arsénite (arsénic incomplètement oxydé) on en retrouve une partie complètement oxydée.

Seuls *certains* organes *vivants* surtout le foie sont capables de provoquer cette oxydation. Le sang reste inactif.

Les analyses chimiques de Binz ont été faites très soigneusement et ne semblent redouter aucune critique.

La polémique que ces faits ont soulevé quant à leur interprétation, montre assez que la thèse de Binz était inattendue. Actuellement encore l'absence de combinaison chimique entre les arsénicaux et les albuminoïdes,

est un de ces faits dont on aime à se convaincre soi-même, tant il paraît exceptionnel pour un poison si violent.

Sans exclure la possibilité d'une combinaison chimique, BINZ soutenait avec raison qu'elle n'avait jamais été constaté et que seuls les phénomènes d'oxydation et de réduction provoqués par la molécule arsénicale libre avaient été prouvées.

Dans un travail dont nous regrettons de ne pouvoir retrouver l'original, HERAPATH aurait reconnu que toutes les tentatives de faire la synthèse de l'arsénique et de l'albumine, avaient échoué.

Un quart de siècle d'intervalle ayant apporté des idées et des méthodes nouvelles, concernant les albuminoïdes et concernant l'analyse moléculaire, il nous a paru intéressant de reprendre une de ces questions intimement liées aux travaux de BINZ.

Nous avons proposé à un de nos élèves Mr VANDENBULCKE de faire l'examen cryoscopique de mélanges déterminés de solutions albumineuses et de solutions arsénicales.

Ce sont les premiers résultats de ces recherches que nous donnons ici, ils confirment beaucoup plus nettement que nous n'osions le prévoir, les idées de BINZ concernant l'absence de réaction entre les albuminoïdes et les arsénicaux.

Plan des expériences.

Nous faisons d'abord des solutions aussi pures que possibles d'albuminoïdes. Partant de sérum sanguin de cheval recueilli aseptiquement nous isolons par la méthode de HOFMEISTER sérines et pseudo-globulines. Les précipités exprimés à la presse sont vivement dialysées, de manière à enlever tous les sels dialysables; les solutions obtenues étaient aussi concentrées que le sérum lui-même.

Il nous est arrivé d'obtenir ainsi des solutions albumineuses très concentrées qui se congelaient pourtant à un centième de degré près comme l'eau distillée. Mais cela n'est pas indispensable, quand il reste des traces de sulfates ammoniques elles ne gênent pas fort l'opérateur.

D'autre part nous faisons des solutions arsénicales. L'arséniate sodique pur était dissous directement dans l'eau distillée puis filtrée au moins 24 heures avant l'observation.

L'anhydride arsénieux était mis en quantité exagérée dans une solution normale — décime de NaOH. Il se forme ainsi de l'arsénite dissout en quantité suffisante pour influencer le point de congélation : un excès de NaOH libre doit être soigneusement évité car il entrerait certainement

en combinaison avec les albuminoïdes et modifierait les résultats cryoscopiques.

Les solutions étant prêtes, on détermine pour chacune d'elles le Δ ou l'abaissement sous 0° du point de congélation. Pour éviter les erreurs, les solutions furent toujours prises en quantité notable, 25 à 35 grammes; la surréfrigération est évitée au delà de quelques dixièmes de degré et les épreuves dont le contrôle donnait des différences dépassant le 1/100 de degré furent rejetées. Le 0° du thermomètre est vérifié avant et après chaque série de déterminations, le mercure du thermomètre est maintenu, tant que possible dans la zone graduée de son réservoir entre les déterminations. Enfin la cristallisation est provoquée par un échantillon minime de la même solution congélée à part.

La richesse moléculaire de chaque solution étant déterminée, on fait des mélanges en proportions connues entre les solutions albumineuses et arsénicales. On vérifie le Δ des mélanges et on constate ainsi, si la richesse moléculaire s'est abaissée par l'effet du mélange.

La cryoscopie des mélanges se faisait tantôt après avoir conservé le mélange à la température ambiante, tantôt après l'avoir maintenu un certain temps à 38°.

Résultats.

Solutions examinées	Δ trouvé	Δ calculé pour l'absence de réaction.
A) Arséniate sodique	— 0,26	
B) Pseudoglobulines concentrées	— 0,03	
Mélange 25 A + 5 B	— 0,24	— 0,22 à 0,23
Id. chauffé à 40° pendant 60′	— 0,25	Id.
C) Sérines concentrées	— 0,05	
Mélange 25 A + 5 C	— 0,25	— 0,23 à 0,24
Id. chauffé à 40°, pendant 60′	— 0,25	Id.
D) Arsénite sodique	— 0,14	
Mélange 25 D + 5 B	— 0,10 à 0,11	— 0,12 à 0,13
Id. chauffé	— 0,09 à 0,10	— 0,12 à 0,13
Mélange 25 D + 5 C	— 0,15 à 0,16	— 0,13 à 0,14
Id. chauffé	— 0,18	— 0,13 à 0,14

Nous constatons dans cette série que toujours la richesse moléculaire des mélanges reste très rapprochée de ce qu'elle serait en l'absence de toute combinaison chimique de la part des solutions employées. Mais si d'une part les solutions d'arséniates donnent même des chiffres un peu élevés qui

feraient croire à une certaine dissociation, les solutions d'arsénites, manifestent un mouvement contraire. Mais l'instabilité de l'arsénite et le mode de formation auquel nous devions recourir ne permet pas de donner trop d'importance aux irrégularités dues à ces mélanges.

Laissant là les solutions d'arsénite nous avons repris en contrôle les expériences avec l'arséniate et les pseudo-globulines, et elles ont donné grâce à toutes les précautions des chiffres encore plus concordants.

Solutions	Δ trouvé	Δ calculé.
A) Arséniate sodique	0,79	
B) Pseudo-globulines concentrées	0,00	
Mélange	0,64 à 0,65	0,642

Ces chiffres indiquent nettement que dans le mélange d'albuminoïdes et d'arséniates la richesse moléculaire ne se modifie pas et se comporte comme si aucune synthèse moléculaire n'intervenait.

Conclusions.

Devant déterminer la valeur de ces constatations nous devons remarquer d'abord que la cryoscopie ne donne que le nombre absolu d'ions ou de molécules libres, quels qu'ils soient. Ainsi un échange intermoléculaire faisant passer le radical sodique de l'arséniate à l'albumine ne serait pas perçu par la cryoscopie.

Ensuite une synthèse partielle d'une partie pourrait être compensée et masquée par une dissociation moléculaire d'une autre partie.

Enfin si chaque molécule albumineuse ne s'attachait qu'*une* molécule arsénicale, la synthèse ne serait jamais perceptible par la cryoscopie, le nombre des molécules albumineuses ne jouant qu'un rôle imperceptible en cryoscopie, même pour des solutions aussi concentrées que celles du sérum.

Si la dose toxique tout entière était liée par les protéides elle échapperait encore à la cryoscopie. En effet la dose toxique d'après les expériences les plus récentes du laboratoire d'Heymans ne semble pas devoir dépasser le centigramme par kilogramme d'animal.

Nos expériences ne permettent donc pas d'affirmer qu'il n'existe *aucune* synthèse entre l'albumine et les arsénicaux.

Mais quand on songe que même une synthèse très labile, comme les albumines en font avec beaucoup de sels neutres, avec les bases et les



acides, serait aussi bien perçu qu'une synthèse forte, et qu'ici les chiffres obtenus coïncident de si près avec les chiffres de l'inertie complète, on ne peut nier qu'il existe une forte probabilité en faveur de l'indépendance réciproque des molécules albuminoïdes et arsénicales, telle que BINZ la comprenait.

De plus il semble que si une synthèse débutante était masquée par des modifications secondaires l'influence des températures à 38° pendant une heure, aurait modifié notablement la richesse moléculaire.

Ce genre d'expériences est susceptible de nombreuses variantes et il demande à être mis en parallèle avec des analyses d'autre genre, dialyse, modifications chimiques, etc. Et si même la thèse de l'indépendance des molécules ne se vérifiait pas entièrement, si on trouvait encore une autre influence que l'action oxydante et réductrice de BINZ, le résultat final semble bien devoir rester autre que LIEBIG ne l'avait cru d'abord. Et nous devrons à BINZ d'avoir rompu courageusement avec ces anciennes conceptions simplistes concernant ces poisons.

Louvain, le 10 juillet 1905.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien.

Ueber die entgiftende Funktion der Leber gegenüber Strychnin, Atropin, Nikotin und Kurare

von

Dr C. J. Rothberger und Dr H. Winterberg,
Assistenten am Institute — Privatdozent f. allgem. u. exper. Pathologie.

Die bisher beim Studium der entgiftenden Leberfunktion verwendeten Methoden sind zum Teil an sich nicht einwandfrei, zum Teil können sie nur bei sehr exakter Ausführung und vorsichtiger Verwertung der gewonnenen Tatsachen zu sicheren Ergebnissen führen.

Die unbedingt notwendige Kritik vermissen wir aber gerade hier sehr häufig; die Literatur über die entgiftende Funktion der Leber ist reich an Irrtümern, welche durch schlechte Versuche entstanden sind. Aber merkwürdigerweise finden wir auch hier so manche richtige Tatsache, obwohl die Versuche, durch welche sie gefunden wurde, nichts weniger als einwandfrei sind. Daher mag es kommen, dass Autoren, welche durch die offenbare Unzulänglichkeit dieser Versuche zu Nachprüfungen veranlasst worden sind, in das andere Extrem verfielen, indem sie glaubten die als richtig erkannte Tatsache auf ganz andere Art deuten zu müssen. So erklären sich viele Widerspruche in der Literatur : die Leber wurde von den einen als das Entgiftungsorgan katexochen dargestellt, sie sollte eine ganz spezifische, in dieser Art keinem andern Organe zukommende Schutzkraft besitzen, andere behaupteten wieder, die Leber könne nicht besser entgiften, als jedes andere Organ, von Entgiftung könne man eigentlich gar nicht sprechen, da doch die Verdünnung mit dem Leberblute

oder die Zwischenschaltung eines ausgedehnten Kapillargebietes das eigentlich wirksame sei, eine Zerstörung oder Umwandlung der Gifte jedoch nicht stattfinde.

Wenn wir nun die Frage nach der entgiftenden Funktion der Leber neuerdings in Angriff genommen haben, so waren nicht allein die skizzierten Umstände massgebend, dass trotz der Einfachheit der Methoden die verschiedenen Autoren zu widersprechenden Anschauungen gekommen sind, sondern namentlich der Umstand, dass uns zur Lösung dieser Frage ein sehr geeignetes, bisher aber nur sehr wenig benütztes Versuchsobjekt zur Verfügung stand, nämlich Hunde mit Eck'scher Fistel. In unseren Untersuchungen über die bei Hunden mit Eck'scher Fistel nach Fleischfütterung auftretenden Vergiftungserscheinungen (17), haben wir bereits über einige Versuche mit Giften berichtet; an dieser Stelle wollen wir kurz teils über diese, teils über daran angeschlossene neuere Versuche berichten; sie beziehen sich speziell auf die Frage, ob und inwiefern die Leber tatsächlich die Alkaloide Strychnin, Nikotin, Atropin und Kurare entgifte. Die Rolle der Leber als Schutzorgan gegen Vergiftungen in ihrer allgemeinen Bedeutung hat der eine von uns an anderer Stelle besprochen (16).

Die verschiedenen, bisher verwendeten Methoden lassen sich in folgende Gruppen einteilen:

1) Verreibung einer Giftlösung mit Leberbrei.
2) Durchleitung von Giftlösungen
   a) durch die herausgeschnittene Leber;
   b) durch die Leber des lebenden Tieres.
3) Ausschaltung der Leber:
   a) Exstirpation;
   b) Ligatur der v. portae;
   c) Ausschaltung der Leber aus dem Portalkreislaufe (Eck'sche Fistel).
4) Verstärkte Durchblutung der Leber:
   a) Ligatur d. vv. renales afferentes bei Oviparen;
   b) Eck'sche Fistel mit Ligatur der v. cava inf.

Die *Verreibung einer Giftlösung mit Leberbrei* ist seit Schiff (1877) viel angewendet worden. Nach verschieden langem Kontakt wurde meist eine Giftabschwächung gefunden und daraus auf eine spezifisch entgiftende Fähigkeit der Leberzelle geschlossen; man hatte zwar bei Verreibung mit anderen Organen auch eine Abnahme der Giftigkeit der betreffenden Lösung gefunden, dieselbe war aber nie so weit gegangen wie bei der

Leber. Nun ist ja offenbar, wie schon Czylharz und Donath (4) betont haben, dieser Schluss mindestens voreilig, denn die entgiftende Kraft eines Organbreies hängt in erster Linie von seinem Zellreichtum ab. Es darf uns daher nicht wundern, wenn die Leber, welche sich ja viel leichter verreiben lässt als Niere oder Muskel, stärker entgiftend wirkt. Eine spezifische Fähigkeit der Leberzelle ist damit keineswegs bewiesen. Czylharz und Donath haben Milz- und Gehirnbrei sogar konstanter wirksam gefunden als Leberbrei.

Die *Durchleitung von Giftlösungen durch die Leber* ermöglicht eine direkte Bestimmung der retinierten Giftmenge, indem das zugeleitete und das abfliessende Blut auf ihren Giftgehalt geprüft werden; dabei hat die Verwendung des überlebenden Organs den Vorteil, dass dieselbe Giftlösung mehrmals durch die Leber geleitet werden kann, wodurch die Möglichkeit geboten wird, viel mehr von dem Gift zu retinieren als es bei einmaligem Durchtritte der Fall sein könnte.

Die Durchströmung der herausgeschnittenen Leber hat schon Heger (6) im Jahre 1873, allerdings in sehr primitiver Weise angewendet und dabei gefunden, dass die Leber Nikotin zurückhalte. Er erschloss diese Tatsache aus dem Umstande, dass das Blut nach dem Austritte aus der Leber den charakteristischen Nikotingeruch verloren hatte, ohne der von ihm selbst vermerkten Veränderung der Leber, welche im Laufe des Versuches ödematös geworden war und das Blut nur mehr tropfenweise ausfliessen liess, die gebührende Bedeutung beizumessen und ohne die Verdünnung mit der schon zu Beginn des Versuches in der Leber vorhandenen Blutmenge zu berücksichtigen, obwohl doch diese allein schon das Verschwinden des Nikotingeruches hätte erklären können. Diese Versuchsfehler, welche sich auch in der Dissertation von Heger's Schüler Jacques finden, müssen natürlich vermieden werden, wenn die gewonnenen Ergebnisse richtig sein sollen. Die Verwendung überlebender Organe überhaupt ist ja nur mit dem Vorbehalte zulässig, dass ihr normaler Zustand, so weit es eben möglich ist, erhalten wird. Unter diesen Kautelen ausgeführt [Vamossy] (22), ist die Durchströmung der herausgeschnittenen Leber allerdings geeignet, darüber Aufschluss zu geben, ob im abfliessenden Blute weniger Gift enthalten sei als im zufliessenden, ob also die Leber im weitesten Sinne des Wortes entgiftend gewirkt habe. Die nachfolgende Auswaschung und chemische Untersuchung des Organes kann überdies feststellen, ob und in welchem Ausmasse eine Bindung des Giftes an das Lebergewebe stattgefunden hat.

Die Durchleitung von Giftlösungen durch die in situ belassene Leber



besteht in der Injektion in einen Pfortaderast des lebenden Tieres. Wir kommen auf diese Methode noch weiter unten zurück.

Von den die *Ausschaltung der Leber* bezweckenden Operationen ist die radikalste, die Leberexstirpation, seit SCHIFF (19) [1877] wiederholt am Kaltblüter ausgeführt worden. Frösche überleben dieser Eingriff nach einigen Autoren 3—4 Tage, nach andern fast ebensoviele Wochen Man injizierte nun einem entleberten und einem normalen Frosche gleiche Giftmengen und schloss auf eine Schutzwirkung der Leber, wenn das operierte Tier früher zugrunde ging, als das normale, was meist der Fall war. Nun haben allerdings die meisten Autoren sich davon überzeugt, dass die Folgen der Operation allein länger ertragen werden, aber es fehlen genügende Kontrollversuche, welche zeigen würden, dass entleberte Frösche gegenüber anderen Giften, bezüglich welcher der Leber keine Schutzkraft zukommt, keine erhöhte Empfänglichkeit aufweisen. Es starben eben die entleberten Frösche rascher, wenn sie noch dazu vergiftet wurden. Die Beschleunigung des Todes darf aber nicht einfach auf den Wegfall der Leber bezogen werden, man muss auch die tiefgreifende Schädigung, welche die Operation nach sich zieht, mit berücksichtigen; man hat ja nicht ein gesundes Tier ohne Leber vor sich. Es ist daher ganz unzulässig, so wie SCHUPFER (20) es tat, aus der Tatsache, dass man einen entleberten Frosch schon mit der Hälfte der für das normale Tier letalen Giftmenge töten könne, den Schluss zu ziehen, dass die Leber die Hälfte des injizierten Giftes zurück halte.

An Säugetieren konnte die Leberextirpation erst in jüngerer Zeit ausgeführt werden, da sie, wenn der Pfortaderkreislauf nicht ganz unterbrochen werden soll, die vorherige Verbindung der Pfortader mit der Hohlvene — die Anlegung der ECK'schen Fistel — voraussetzt. Zu toxikologischen Studien ist diese Operation, welche die Tiere nur um wenige Stunden überleben, wenig geeignet.

Eine der Exstirpation der Leber analoge, aber weniger eingreifende Operation ist die *Abbindung der Leber*, welche im Körper hinterlassen wird oder die *Ligatur d. v. portae*, besonders in Kombination mit der Abbindung der art. hepatica. Am Frosch hat SCHIFF nach dieser Operation eine bedeutend erhöhte Empfindlichkeit gegen Nikotin nachweisen können, und zwar bei Injektion in einen Lymphsack deutlicher als bei Injektion in eine Darmschlinge. Dieselbe Uebereinpfindlichkeit gegen Nikotin hat ROGER (14) bei Hunden mit ligierter Porta gefunden, wobei das Gift in die v. saphena injiziert wurde, ferner bei Meerschweinchen bei subkutaner Injektion. Die Unbrauchbarkeit dieser zuletztgenannten Operationen, welche zu einer

vollständigen Unterbrechung des Portalkreislaufes führen, braucht wohl nicht näher begründet zu werden.

Auf die ECK'sche Fistel, bei welcher die Leber ausgeschaltet wird, ohne dass der Pfortaderkreislauf gestört würde, kommen wir noch zurück.

Es bleiben uns nun nur noch die Methoden zu besprechen übrig, welche eine *verstärkte Durchblutung der Leber* herbeiführen. Dahin gehört zunächst die Ligatur der venae renales afferentes bei Oviparen. SCHIFF (19) fand nach dieser Operation bei Fröschen eine erhöhte Resistenz gegen Nikotin. Am Hunde hat KOTLIAR (10) nach Anlegung der ECK'schen Fistel die untere Hohlvene unterhalb der Leber ligiert, so dass nicht nur das Pfortaderblut sondern auch das Blut der Hohlvene die Leber passieren musste. Auf diesen vermehrten Blutgehalt der Leber führte er die erhöhte Resistenz gegenüber intravenöser Atropin-Injektion zurück. Da aber das Kontrolltier überhaupt nicht operiert war, so wäre wohl zunächst der Durchtritt des Giftes durch die Leber für die geringere Wirkung verantwortlich zu machen, aber diese Abschwächung ist auch nach den Protokollen KOTLIAR's eine recht unbedeutende; es handelt sich um Differenzen, die wohl innerhalb individueller Unterschiede liegen

Wenn wir von den beiden zuletzt erwähnten Methoden absehen, welche nur eine sehr beschränkte Anwendung erfahren haben, so müssen wir gegen alle anderen den Einwand erheben, dass sie ausserordentlich schwere Eingriffe für das Versuchstier bedeuten, welche eine so tiefgreifende und weitgehende Alteration zur Folge haben, dass bei der Einbringung des Giftes nicht mehr die einfachen Verhältnisse vorliegen, welche zur einwandfreien Beurteilung der entgiftenden Leberfunktion notwendig sind.

Diesen Vorwurf kann man nun nicht erheben gegen die im folgendem zu besprechenden Methoden 1) *der vergleichsweisen Injektion des Giftes in verschiedene Blutgefässe des Körpers* und 2) der *Ausschaltung der Leber aus dem Portalkreislaufe durch die Anlegung der* ECK'*schen Fistel*. Durch diese Methoden wird das Allgemeinbefinden der Tiere in keiner Weise gestört und deswegen haben wir sie auch allein zu unseren Untersuchungen herangezogen.

Injiziert man eine bestimmte Giftmenge das einemal in die v. saphena das andremal in einen Pfortaderast, so findet man sehr oft, dass bei der letzteren Applikation viel weniger intensive Krankheitserscheinungen auftreten als bei der ersteren. Da hier der einzige Unterschied in der Zwischenschaltung der Leber bei der Injektion in eine Mesenterialvene besteht, so ist man berechtigt, der Leber die Milderung der Vergiftungs-

symptome zuzuschreiben, wenn wir auch über die Art dieser Entgiftung dadurch nichts erfahren. Eine von früheren Autoren (ROGER u. a.) oft nicht berücksichtigte Bedingung ist aber bei solchen Versuchen unerlässlich : *Es muss bei jeder Applikationsart in der Zeiteinheit dieselbe Giftmenge in derselben Verdünnung einfliessen.* Die Wirkung vieler Gifte ist in erster Linie abhängig von der Konzentration in der sie beigebracht werden und man kann, wie auch VAMOSSY (22) hervorhebt, das Verhältnis dadurch zu Ungunsten der Leber umkehren, dass man in die Körpervene sehr langsam, in die Pfortader hingegen rasch injiziert. Bringt man das Gift, wie es zuerst CHOUPPE u PINET (3) getan haben, in den Blutstrom einer Arterie ein, so ist die danach auftretende Abschwächung der Vergiftungserscheinungen der Ausdruck der entgiftenden Fähigkeit des von der betreffenden Arterie versorgten Kapillargebietes.

Können wir uns auf diese Weise auch über die Schutzkraft der verschiedensten Organe Aufschluss verschaffen, so besitzen wir doch nur eine einzige Methode, welche uns gestattet, die entgiftende Funktion der Leber unter Bedingungen zu studieren, wie sie den normalen Verhältnissen entsprechen, nämlich die Ausschaltung der Leber aus dem Portalkreislaufe durch die Anlegung der ECK'schen Fistel. Sie gestattet uns, am gesunden Tier diejenige Eintrittspforte zu wählen, welche bei Vergiftungen fast ausschliesslich in Betracht kommt, den Magendarmkanal.

Hunde können die Operation der ECK'schen Fistel um viele Monate überleben, ohne dass sie sich, was ihr Wohlbefinden anlangt, von normalen Tieren auch nur im geringsten unterscheiden. Bringt man einem operierten Tiere dieselbe Giftmenge per os bei, so kann man aus dem Unterschiede in der auftretenden Wirkung auf die Schutzkraft der Leber zurückschliessen. Man wird gut tun, zu solchen Versuchen operierte Hunde zu wählen, welche auf Fleischfütterung nicht reagieren, weil sie dadurch ein noch geringeres Abweichen von der Norm dokumentieren.

Ausserdem empfiehlt es sich, die Tiere vor dem Versuch hungern zu lassen, da der Füllungszustand des Magens bei intrastomachaler Applikation des Giftes eine wichtige Rolle spielt.

Wir wollen nun zur Besprechung unserer Versuche übergehen, welche wir ausschliesslich an Hunden ausgeführt haben.

Strychnin.

Da eine Uebersicht über die Literatur der entgiftenden Leberfunktion gegenüber Strychnin von dem einen von uns an anderer Stelle gegeben

worden ist (16), so wollen wir uns hier darauf beschränken, über unsere Versuche zu berichten. Solche haben wir einerseits an Hunden mit Eck'scher Fistel ausgeführt und andrerseits haben wir auch an normalen Hunden vergleichsweise Injektionen in die v. saphena, in einen Pfortaderast und in die art. femoralis vorgenommen.

A) *Versuche an Hunden mit* Eck'*scher Fistel.*

Nachdem wir uns davon überzeugt hatten, dass für normale Hunde eine Dosis von 0,375 mgr. Strychnin pro Kilogr. per os nicht tötlich sei, aber stets wiederholt schwere Krampfanfälle auslöse, haben wir dieselbe Menge, in 100—250 c.c. Wasser auch Hunden mit Eck'scher Fistel per os beigebracht und gefunden, dass diese ausnahmlos zugrunde gingen. In nachfolgender Tabelle stellen wir die Versuche übersichtlich zusammen :

Normale Hunde	**Hunde mit ECK'scher Fistel**	
SYMPTOME	SYMPTOME	BEMERKUNGEN
A) Krämpfe nach 21 u. 42 Min. *lebt*	VII. stirbt nach 17 Min.	
B) Krämpfe nach 55 Min. *lebt*	VIII. stirbt nach 4 St.	
	IX. stirbt nach 1 St. 10'	
C) Krämpfe nach 26 Min. u. ff. *lebt*	XII. stirbt nach 35 Min.	bekam irrtümlich die doppelte dosis (0,75 mgr. p. k.)
D) Geringe Reflexsteigerung nach 2 Stunden. *lebt*	XVII. stirbt nach 13 Min.	
	XIX. stirbt nach 2 St.	

B) *Vergleichsweise Injektion von Strychninlösung.*

Nachdem die vorerwähnten Versuche uns die Richtigkeit der Ansicht, dass die Leber bei der Vergiftung per os entgiftend wirke, so eklatant gezeigt hatten, begnügten wir uns damit, die Abschwächung der Giftigkeit beim Durchtritte durch irgend ein anderes Kapillargebiet zu untersuchen. Wir haben daher eine Strychninlösung von bestimmter Konzentration das einemal in die vena femoralis einfliessen lassen, das andremal unter Druck in die art. femoralis eingebracht; den Druck lieferte eine Sauerstoffbombe mit Reduktionsventil. Wir haben auf diese Weise feststellen können, dass auch der Durchtritt durch das Kapillargebiet einer Hinterextremität die Giftwirkung deutlich abzuschwächen vermöge. Wir führen als Beispiel folgende Versuche an :

DACHSBASTARD, 3800 gr.

Von einer Strychninlösung 0,01 : 250 c.c. Kochsalzlösung fliesst jede halbe Minute 1 c.c.

NACH c.c.	IN DIE VENA FEMORALIS	IN DE ART. FEMOR. (1 MONAT SPÄTER)
12	Deutliche Reflexsteigerung	Schwache Reflexsteigerung
15	Beginn spontaner Zuckungen	Reflexsteigerung etwas deutlicher
18	Spontan schwere Streckrämpfe	Deutliche Reflexsteigerung der Versuch wird fortgesetzt
	Liegt nach dem Versuch in schweren Krämpfen; dann Lähmungserscheinungen und heftige Dyspnoe. Kann sich 3 h. nach d. Versuch noch nicht auf den Beinen halten, ist aber tags darauf erholt. *Bekam in 9 Min. 0,72 mgr. Strychnin.*	Beim Vernähen der Wunde Zuckungen, beim Abbinden Streckrampf, der sich später beim Anfassen der Extremität wiederholt, stirbt 1/2 h. nach Beendigung des Versuches. *Bekam in 16 Min. 1,28 mgr. Strychnin.*

2) RATTLER, 5900 gr.

Strychninlösung 0,01 : 500 c.c. Kochsalzlösung. Davon fliesst jede halbe Minute 1 c.c. in d. vena femoralis.

Nach 18 c.c. deutlicher Beginn der Reflexsteigerung.

» 23 c.c. spontane Zuckungen.

» 35 c.c. Beginn anhaltender Reflexkrämpfe.

» 36 c.c. kurzdauernde spontane Krämpfe.

Beim Vernähen der Hunde starke Streckrämpfe, welche sich nach dem Abbinden noch wiederholen.

Der Hund erhielt *in 18' 0,72 milligr. Strychnin.*

10) DERSELBE HUND, 1 Monat später.

Von derselben Strychninlösung wird unter 200 mm. Hg. Druck jede halbe Minute 1 c.c. in d. art. femor gebracht. Nachdem, wie im vorigen Versuche 36 c.c. in 18' einverleibt worden waren, kann man noch kaum mit Sicherheit den Beginn der Reflexsteigerung konstatiren. Abgebunden verhält sich der Hund ganz normal.

Der Dachbastard hatte schon nach dem ersten Versuch so schwere Erscheinungen gezeigt, dass wir an seinem Ueberleben zweifelten. Bei der Wiederholung des Versuches sind wir um weniges zuweit gegangen, und das Tier starb. Der Unterschied der sich in den ersten 9 Minuten gegenüber dem Kontrollhund zeigte, ist jedoch sehr deutlich.

Es erscheint demnach auch nach unseren Versuchen die Entgiftung des Strychnins durch die Leber sicher erwiesen. Diese Entgiftung kommt zustande

1) durch Bindung an die Nucleïne der Leberzellen [VAMOSSY] (22);

2) durch die Verdünnung mit den Leberblute [CHOUPPE u. PINET] (3) [IPSEN] (7);

3) durch Ausscheidung in die Galle [JACQUES] (8).

Da eine Zerstörung des Strychnins in der Leber nicht stattfindet, so müssen wir von einer Entgiftung im weiteren Sinne sprechen, da das Alkaloïd seiner giftigen Eigenschaft nicht beraubt, sondern nur indirekt daran gehindert wird, seine schädliche Wirkung ungeschwächt auszuüben.

Atropin.

LAUTENBACH (11) hatte der Leber jede Einwirkung auf das Atropin abgesprochen, ROGER (14) hatte die Froschleber nur sehr schwach wirksam gefunden und JUSSEWITSCH (9) stellte an Kaninchen fest, dass sich der Atropingehalt der verschiedenen Organe nach ihrem Blutreichtum richte; die blutfrei gewaschenen Organe fand er fast frei von Atropin, während sich das Blutserum immer als stark gifthaltig erwies. Demnach habe die Leber für Atropin kein besonderes Absorptionsvermögen. SCHUPFER (20) stellte die grösste nicht letale Dosis für gesunde Frösche mit 0,316 mgr. pro Kilogr. fest, für entleberte Frösche mit 0,180 mgr. Daraus schliesst er, dass sie Leber fast die Hälfte des injizierten Atropins zurückhalte.

VAMOSSY fand bei der Durchspülung der herausgeschnittenen Leber, dass diese ebenso wie Strychnin auch Atropin deutlich retiniere.

Wir haben uns darauf beschränkt, die von KOTLIAR (10) an Hunden mit ECK'scher Fistel gefundenen Verhältnisse nachzuprüfen und zwar hauptsächlich deshalb, weil dieser Autor angab, dass bei operierten Tieren nach Atropindarreichung ein anderes Vergiftungsbild auftrete, als bei normalen.

KOTLIAR verabreichte in der I. Versuchsserie zwei normalen und einem operierten Hunde 0,23—0,3 mgr. Atropin in 1 ‰-Lösung in den Magen und konstatierte als eine bisher noch nicht beobachtete Erscheinung das Auftreten einer *Pulsverlangsamung*, welche nach wenigen Minuten, beim ECKhunde am raschesten einsetzte und nach 5—24 Minuten, wieder beim operierten Hunde am raschesten von einer *Pulsbeschleunigung* gefolgt war; diese war beim ECKhunde intensiver und dauerte länger an als bei den normalen Hunden.

Eine Dilatation der Pupillen entwickelte sich in ausgesprochener Weise ***nur beim*** ECK***hunde***. Hier bestand also nicht ein quantitativer Unterschied wie bei der Pulsfrequenz, sondern es trat ein Symptom auf, welches beim Kontrollhunde fehlte. Daraus schloss KOTLIAR, dass eine gewisse Menge von Atropin in der Leber zurückgehalten werde.



Die Hunde mit Eck'scher Fistel sollten sich so verhalten wie Tiere, denen das Atropin direkt in die Blutbahn gebracht wird. Kotliar beschreibt an ihnen eine spezifische Allgemeinreaktion, « starke Aufregung, Unruhe, Tendenz im Kreise zu wandeln, Schwäche, besonders der Hinterextremitäten, Unsicherheit des Ganges ». In einer II. Versuchsserie ligierte Kotliar nach Anlegung der Eck'schen Fistel nicht die Pfortader sondern die Hohlvene, so dass also auch das Blut des Hinterkörpers die Leber passiren musste. Injizierte er nun Atropin in die v. femoralis, so konnte er wieder eine Abschwächung und Retardation der Giftwirkung feststellen. An so operierten Hunden lehrte auch die vergleichsweise Injektion in die v. facialis und v. femoralis (III. Serie), dass bei letzterer Applikationsart wieder eine deutlich schwächere Wirkung eintrat. Dasselbe liess sich auch bei Verwendung grosser Dosen (3 mgr. pro Kilogr. IV. Serie) feststellen. Die bei Wiederholung der Versuche an denselben Tieren auftretende Gewöhnung an das Atropin führte Kotliar auf eine « chemische Vaccination » vonseiten der Leber zurück; diese sollte das Atropin mit andern Körpern zu ungiftigeren Modifikationen verbinden und durch Abgabe dieser Substanzen an das Blut den Körper gegen neuerliche Vergiftung weniger empfindlich machen.

Die in der I. Versuchsserie von Kotliar erhobenen Befunde konnte Schupfer (21) nicht bestätigen. Bei normalen Hunden trat nach 0,3 mgr. pro Kilogr. vorübergehende Pupillendilatation und deutliche Pulsbeschleunigung auf, nach vorheriger Verlangsamung; hingegen zeigte eine nach der Modifikation von Queirolo operierte Hündin nach 0,4 mgr. pro Kilogr. nur schwache Pulsbeschleunigung, welcher ebenfalls eine Verlangsamung vorherging, und keine Pupillendilatation. Alle andern von Kotliar als charakteristisch beschriebenen Symptome (Exzitation, Kreisbewegung etc.) fehlten.

Auch in unseren Versuchen gelangten wir zu wesentlich anderen Ergebnissen als Kotliar. Wir konnten einen entscheidenden Unterschied zwischen normalen und nach Eck-Pawlow operierten Hunden nicht feststellen. Vor allem können wir der Angabe Kotliar's dass eine ausgesprochene Pupillendilatation sich nur beim Eckhunde zeige, nicht beipflichten, da wir dieselbe auch bei normalen Tieren in unzweideutiger Weise auftreten sahen. Was die der Pulsbeschleunigung vorhergehende Verlangsamung anbelangt, so stellt sie einen sehr inkonstanten Befund dar und muss üeberdies dort, wo sie eintritt durchaus nicht auf das Atropin bezogen werden. Man darf nicht nicht vergessen, dass die Aufregung des Tieres beim Aufbinden bezw. beim Einführen der Schlund-

sonde mit beträchtlicher Pulsbeschleunigung einhergehen kann. Nimmt man diese als die Normalfrequenz des Tieres, dann muss die mit der Beruhigung des Tieres einhergehende Rückkehr der Frequenz zur Norm eine Pulsverlangsamung vortäuschen. Alle diese Veränderungen können, aber auch eintreten, bevor noch überhaupt Atropin gegeben worden ist, sie sind daher nicht auf dieses zu beziehen.

KONTROLLHUND, schwarzer Spitz.
Pulsfrequenz vor dem Aufbinden 88—90 in 1 Min.
» nach dem » 100—108 in 1 Min.
11 h. 09'. *0,23 milligr. Atropin pro kilogr. per Schlundsonde.*
11 h. 10'—11 h. 13'. Puls 104—112.
11 h. 14'—11 h. 40'. » 88—96. Rückkehr zur Norm, scheinbare Verlangsamung.
11 h. 42'. » 240. Eintritt der Atropinwirkung.
11 h. 45'. » 222. Beginn der Pupillenerweiterung.
1 h. 05'. » 192. Pupillen erweitert, keine Reaktion auf Lichteinfall.

Die von KOTLIAR für Hunde mit ECK'scher Fistel « spezifische Allgemeinreaktion » haben wir ebensowenig feststellen können wie SCHUPFER.

Wir geben im folgenden eine tabellarische Uebersicht über unsere Versuche.

Kontrolltiere				Hunde mit ECK'scher Fistel				
	DOSIS per kgr.	BEGINN DER Pulsbeschl.	BEGINN DER Pupillendil.	NO	DOSIS per kgr.	BEGINN DER Pulsbeschl.	BEGINN DER Pupillendil.	BEMERKUNGEN
Foxterrier	0,3	18'	23'	X	0,3	23'	50'	am Kymogr. (art. femoralis).
				XII	0,3	58'	55'	nicht am Kymogr. Nach 5 h. wie d. Kontrolltier (Pupille maximal dil. starr, Puls 120 in 1 Min).
					0,3	ca. 50'	> 50'	am Kymogr. (art. femor.) Pupille nach 3 h. weit und starr.
schwarzer Spitz	0,23	32'	36'	XIX	0,2	31'	51'	
				XXVIII	0,3	25'	32'	

Beim ECKhunde X, dessen art. femor. mit dem Hg.-Manometer verbunden war, schien za. 5 Min. nach der Atropinverabreichung eine Pulsverlangsamung einzutreten, doch war die Zählung der Pulse gerade hier wegen der grossen Schwankungen des Manometers nicht ganz einwandfrei.

Wir haben in der Reaktion auf Atropindarreichung keinen deutlichen Unterschied gefunden zwischen normalen Hunden und Hunden mit

Eck'scher Fistel und insbesondere können wir die Angabe Kotliar's, dass bei letzteren die Erscheinungen früher und intensiver auftreten und länger andauern mit Rücksicht auf die grossen individuellen Schwankungen nicht bestätigen. Bei operierten Tieren scheint Pulsbeschleunigung und Pupillendilatation eher später einzutreten, was vielleicht mit veränderten Resorptionsverhältnissen zusammenhängt.

Wir haben keine Veranlassung gefunden, die übrigen Versuche Kotliar's nachzuprüfen, da wir die der I. Serie nicht bestätigen konnten, und die übrigen Versuche ja nur unter der Voraussetzung der Richtigkeit der früheren nachzuprüfen gewesen wären.

Unsere Versuche ergaben demnach keinen Anhaltspunkt dafür, dass die Leber die Giftwirkung von Atropin wesentlich zu modifizieren vermöge.

Nikotin.

Bezüglich des Nikotins ist der Leber fast von allen Autoren eine entgiftende Fähigkeit zugeschrieben worden, nur René (13) stellte diese in Abrede. Heger (6) fand Retention von Nikotin bei Durchspülung der herausgeschnittenen Leber, Schiff (19) konstatierte, dass Frösche nach Exstirpation oder Abbindung der Leber weniger resistent gegen Nikotin werden, während Ligatur der venae renales afferentes und die darauffolgende erhöhte Durchblutung der Leber die Resistenz gegen Nikotin erhöhte. Schiff zeigte ferner, dass Verreibung einer Nikotinlösung mit Leberbrei die Giftigkeit herabsetze, während Nierenbrei unwirksam sei. Ausserdem sollte nach dem Durchtritte von Nikotin durch die Leber ein anderes Vergiftungsbild entstehen. Roger (14) konnte Schiff's Angaben in allen wesentlichen Punkten bestätigen.

Auch unsere Versuche zeigten, dass die Leber Nikotin zurückhalte. Wir haben eine Nikotinlösung einmal in die v. femoralis, dann in eine Magenvene und endlich in eine Arterie einfliessen lassen und die Menge festgestellt, welche notwendig war, um den Tod des Tieres herbeizuführen. Dabei haben wir alle Versuche so eingerichtet, dass in der Zeiteinheit stets dieselbe Menge Nikotin eingebracht wurde. Da die Gesammtmenge des einverleibten Giftes sowie die Verdünnung nach dem Körpergewichte des Versuchstieres so berechnet waren, das jedes Tier pro Kilogr. und Minute dieselbe Giftmenge bekommen musste, so stellt die Zeit, welche notwendig war, um das Tier zu töten, das tertium comparationis dar. Je länger der Versuche dauerte, umso eklatanter war die entgiftende Funktion des von der Giftlösung durchströmten Organes. Dabei ergab sich, dass die Nikotinlösung am raschesten bei Einbringung in die v. femoralis tötete,

während die Injektion in die art. femor. länger, die in die Magenvene am längsten ertragen wurde.

Zu den Versuchen der I. Serie diente ein älteres Präparat (Merck); von diesem haben wir 0,25 mgr. pro Kilogr. und Minute einverleibt. Die Versuche der II. Serie sind mit einem frischen Präparat ausgeführt (Merck), von welchem wir nur 0,17 mgr. pro Kilogr. und Minute einfliessen liessen. Wir benützten stets eine 1 % Stammlösung, welche wir je nach dem Gewichte des Tieres weiter verdünnten. Von dieser letzteren Lösung wurden in jedem Versuche 3 c.c. in 1/2 Minute einverleibt.

In den Versuchen 11 und 13 wurde irrtümlich die alte Lösung mit der Dosierung für die neue verwendet. Auch hier zeigte sich jedoch das oben erwähnte Verhalten.

Schon nach den ersten Einläufen trat die typische Wirkung auf die Atmung auf, welche beschleunigt, bei intensiverer Giftwirkung auch vertieft wurde. Dann folgte gewöhnlich ein längeres Intervall ohne besondere Symptome; später, wenn schon grössere Giftmengen eingeflossen waren, trat Erbrechen auf, dann wurde die Atmung angestrengter und langsamer, es traten aktive Exspirationen auf; darauf folgte ein Stadium der verflachten, durch Stillstände unterbrochenen Atmung, es zeigten sich Tremor und faszikuläre Zuckungen, dann folgten Krämpfe und nach diesen terminale Atemzüge. Die Herzaktion überdauerte stets den Stillstand der Atmung.

Dieses Vergiftungsbild haben wir, mit geringen Abweichungen bei jedem Versuch beobachtet. Wir haben nicht gefunden, dass wie Schiff (19) angab, beim Durchtritte durch die Leber alarmierende Symptome (Krämpfe, fibrill. Zuckungen etc.) ausblieben und dafür andere Symptome (Vertiefung der Atmung, aktive Exspirationen, Herabsetzung der Berührungsempfindlichkeit, Erbrechen etc.) auftraten. Diese letzteren Symptome finden sich vielmehr auch bei Durchströmung anderer Kapillargebiete.

Wir geben im folgenden eine tabellarische Uebersicht über unsere Versuche.

No	GEWICHT in gr.	APPLIKATIONS-WEISE	LÖSUNG in o/o	GESAMMT-MENGE in gr.	ZEIT bis zum Tode in Min.	PRO KGR. U. MIN. in milligr.	
5	9700	v. femoralis	0,04	0,07	32	0,25	Serie I.
7	6500	art. iliaca	0,026	0,067	41 1/2	0,246	
8	5700	art. femor.	0,023	0,059	43	0,25	
6	9100	Magenvene	0,037	0,1137	50 1/2	0,247	
11	4300	v. femor.		0,037	50	0,17	altes Nikotin
13	7700	art. femor.		0,1	80	0,17	
15	3500	v. femor.		0,0228	38	0,17	Serie II (neues Nikotin)
12	6700	art. femor.		0,06	48	0,17	
14	5100	Milzvene		0,056	64	0,17	

Kurare.

Die Tatsache, dass Kurare vom Magen aus in so auffallend grossen Mengen vertragen wird, hat zu verschiedenen Erklärungsversuchen Veranlassung gegeben. CL. BERNARD (2) nahm an, das Kurare werde vom Darm aus langsam resorbiert und von den Nieren rasch ausgeschieden, sodass nie eine zur Vergiftung ausreichende Giftmenge im Blute vorhanden sei. Nach Ligatur der Ureteren oder Exstirp. der Nieren wirke Kurare auch per os. LAUTENBACH (11) fand zu einer Zeit, als man gerade anfing der entgiftenden Funktion der Leber seine Aufmerksamkeit zuzuwenden, dass der Leber keine Einwirkung auf das Kurare zugeschrieben werden könne. Zwei Jahre später behauptete LUSSANA (12) auf Grund vergleichsweiser Injektionen gerade das Gegenteil; er konnte von einem Präparat, von welchem 1/2 milligramm pro Kilogramm Hund bei Injektion in die jugularis tötlich war, von einer Mesenterialvene aus unbeschadet die doppelte Menge injizieren. ROGER (14) wiederholte und bestätigte diese Versuche. GAGLIO (5) schloss aus Versuchen welche ganz im Sinne CL. BERNARD's ausgefallen waren, doch auf eine Schutzkraft der Leber gegenüber dem Kurare. Er ligierte bei Hunden die Nierengefässe und den ductus choledochus und brachte ihnen dann ein in Fliesspapier gewickeltes Stückchen Kurare zwischen die Muskeln. Dieses wurde beim Eintritt der ersten Erscheinungen entfernt und nun sollte die Leber das kreisende Kurare entgiften. Die Tiere gingen aber ausnahmslos zugrunde, und GAGLIO schloss daraus, dass die relative Unschädlichkeit des Kurare vom Magen aus wirklich, wie CL. BERNARD annahm, auf der verlangsamten Resorption (welche GAGLIO nachzuahmen trachtete) beruhe, aber der Damm, den das Kurare so langsam überschreite, sei durch die Leber

gegeben. Das Wesen dieser Schutzwirkung sollte in einer Lähmung der Pfortadergefässe bestehen.

GAGLIO wiederholte diese Versuche an Hunden, deren Harn- und Gallenausscheidung nicht behindert war, und fand, dass bei ihnen keine Kurarewirkung auftrat. Die Kurarestückchen lösten sich sehr langsam in den Gewebssäften, die Lösung musste dann erst noch das Filtrierpapier passieren, welches so wie die Leber wirken sollte. Man sieht, dass die Versuche GAGLIO's nichts gegen die ursprüngliche Annahme CL. BERNARD's beweisen, welcher in der Darmwand das Hindernis für die rasche Wirkung sah.

ALBANESE (1) behauptete dann auf Grund von Versuchen an entleberten Fröschen, dass die Unwirksamkeit des Kurare vom Magen her ausschliesslich auf Zerstörung durch die Leber beruhe, Verreibung von Kurare mit Ochsenleber setzte die Giftigkeit auch bedeutend herab.

Dagegen sprachen SAUER's (18) Versuche gegen irgendwelche Schutzwirkung der Leber, die Vergiftungserscheinungen waren bei Injektionen in die v. facialis und in einen Ast der v. mesenterica in Bezug auf Intensität und Schnelligkeit des Auftretens ganz gleich.

ZUNTZ (23) berichtete endlich über Versuche von JESS, welcher gefunden hatte, dass der in der ersten 24 Stunden nach Verabreichung von 250 mgr. Kurare per os abgesonderte Harn des Kaninchens viel weniger wirksam ist als der 4 Stunden nach subkutaner Injektion von nur 30 mgr. sezernirte Harn. ZUNTZ erinnert an die Beobachtung von BOEHM, dass Kurare beim Eindampfen in saurer Lösung sich rasch zersetze und fügt hinzu, dass längeres Digerieren mit Magensaft ebenfalls fortschreitende Abschwächung von Kurarelösungen bewirke.

Wir sehen demnach, dass die Frage, warum das Kurare vom Magen aus relativ unschädlich sei, noch keine einwandfreie Beantwortung erfahren hat, dass aber die ursprüngliche Ansicht von CL. BERNARD auch heute noch nicht widerlegt worden ist, denn die Versuche der Autoren, welche eine Entgiftung des Kurare durch die Leber behaupteten, sind keineswegs einwandfrei.

Zur Beantwortung der vorliegenden Frage sind wieder Hunde mit ECK'scher Fistel sehr geeignet und wir haben daher einigen unserer Tiere Kurare per os verabreicht. Kam der Leber irgend eine Schutzkraft gegenüber dem Kurare zu, so mussten bei Hunden mit ECK'scher Fistel viel kleinere Dosen wirksam sein als bei normalen Tieren. Wir haben beim Strychnin gesehen, wie klar das Resultat ist, wenn es sich um ein Gift handelt, welches von der Leber retiniert wird. *Ebenso klar zeigen nun*



unsere Versuche mit dem Kurare, dass der Leber nicht die mindeste Schutzkraft gegenüber diesem Gifte zugeschrieben werden kann. Hunde mit ECK'scher Fistel vertragen dieselben Dosen wie normale Hunde anstandslos.

Wir haben das gewöhnliche Kurare von MERCK benützt und dasselbe in 3 %-Lösung per os verabreicht. Kontrollversuche hatten uns gezeigt, dass normale Hunde bei einer Dosis von 0,2 gr. pro kilogr. mit deutlicher Schwäche in den Hinterextremitäten reagierten, eine Menge von 0,3 gr. pro kgr. führte in einem Falle schon zu bedrohlichen Erscheinnngen. Bei Hunden mit ECK'scher Fistel haben wir bei dieser grösseren Dosis ebenfalls deutliche Lähmungserscheinungen gesehen, doch blieb die Atmung, welche beim Kontrolltier stark geschädigt war, unverändert, die Tiere waren nur nicht imstande, sich auf den Beinen zu halten. In allen andern Fällen haben unsere Hunde mit ECK'scher Fistel die Dosis von 0,3 gr. pro kilogr. ohne wesentliche Störung vertragen, während eine so geringe Empfindlichkeit bei nicht operierten Tieren nur einmal festgestellt werden konnte.

Hungerende Tiere sind, wie schon CL. BERNARD fand, deutlich leichter per os zu vergiften Als Beispiel diene unser Hund XXIX, derselbe zeigte nach 24 h. Hungern deutliche, wenn auch nicht bedrohliche Lähmungserscheinungen, während er dieselbe Dosis ohne Schaden vertrug, wenn er tags vorher gefressen hatte.

Wir haben dann unseren operierten Hunden zu anderen Zwecken subkutan Kantharidin injiziert, um die Nieren zu schädigen und dann die Versuche mit denselben Kuraremengen wiederholt. Obwohl die Nieren deutliche Veränderungen vorwiegend degenerativer Art am Epithel der Harnkanälchen zeigten, erwiesen sich doch auch dann dieselben Kuraremengen als unschädlich. Es ist damit natürlich nichts gegen die Annahme CL. BERNARD's bewiesen, die Nierenveränderungen, welche ausser in den ersten 24 h. auch sonst das Wohlbefinden der Tiere nicht wesentlich störten, genügten eben nicht, um zu ausgiebiger Retention des Kurare zu führen. Das Ergebnis unserer Versuche ist am besten mit der Ansicht CL. BERNARD's zu erklären, aber auch die Annahme von ZUNTZ hat vieles für sich. Für die Bedeutung des Magensaftes bei der Kurarevergiftung per os spricht auch der Umstand, dass dieses Gift keineswegs von allen Teilen des Verdauungsrohres aus unschädlich ist. Vögel sind vom Kropf, Säugetiere vom Oesophagus und vom Rektum aus leicht zu vergiften. Der Umstand, dass diese Organe ihr Blut nicht zur Leber führen, kann wie wir gesehen haben, diese Tatsache nicht erklären. Die höhere Empfindlichkeit hungernder Tiere (CL. BERNARD) kann durch raschere Resorption aber auch durch die Abwesenheit des sauren Magensaftes erklärt werden.

In folgender Tabelle stellen wir unsere Versuche bezüglich des Kurare zusammen :

	Normale Hunde		Hunde mit ECK'scher Fistel		
	DOSIS pro kilogr. in gr.	ERSCHEINUNGEN	No	DOSIS pro kilogr. in gr.	ERSCHEINUNGEN
Bulldog.	0,1 nach 24 h. Hunger	—	XXIII	0,2	erbricht nach $2^1/_2$ h., keine Lähm.
			XXVI	0,2	—
»	0,2 nach 24 h. Hunger	deutliche Schwäche der Hinterextrem. nach $2^1/_4$ h.		0,3	Lähmung d. Extremit. nach $1^1/_2$ h.
				0,2 nach Kantharidin	
Fox-terrier	0,3	gleich darauf etwas erbrochen. Nach $2^1/_2$ h. bedrohliche Erscheinungen, da die Atmung stark beeinträchtigt war, wurde Physostigmin subkutan und intravenös gegeben, worauf sich d. Tier erholte.	XXVIII	0,3	nach 1 h. leichter ermüdbar, sonst nichts.
				0,3 nach Kantharidin	keine deutlichen Erscheinungen.
			XXIX	0,3	—
Spitz	0,3 nach 24 h. Hunger			0,3 nach Kantharidin	—
				0,3 nach 24 h. Hunger	deutliche Wirkung nach $2^3/_4$ h., d. Tier kann sich nicht auf den Beinen erhalten. Atmung bleibt unverändert.

Wir können die Resultate unserer Untersuchungen kurz in folgende Sätze zusammenfassen :

1) Hunde mit Eck'scher Fistel sind weit empfindlicher gegen Strychnindarreichung per os als normale Hunde.

2) Die Wirkung des Strychnins wird deutlich abgeschwächt, wenn das strychninhaltige Blut zunächst ein Kapillargebiet (Hinterextremität) passieren muss.

3) Hunde mit Eck'scher Fistel verhalten sich bei Atropin- und Kurarevergiftung per os so wie normale Hunde.

4) Vergleichsweise Injektionen von Nikotinlösung in die v. femoralis, art. femor. und einen Pfortaderast lehren, dass die Giftwirkung beim Durchtritt durch das Kapillargebiet der Leber oder der Hinterextremität abgeschwächt wird.

5) Es muss daher der Leber eine Schutzkraft gegenüber Strychnin und Nikotin zugeschrieben werden, gegenüber Atropin und Kurare kommt ihr eine solche nicht zu.

Die Versuche zeigen ferner, dass es nicht richtig ist, wenn man die Leber als das Entgiftungsorgan des Körpers bezeichnet, da ja eine deutliche



Giftabschwächung auch bei der Durchströmung eines anderen Kapillargebietes eintritt. Die Art und Weise, wie die Entgiftung zustande kommt, muss natürlich nicht in allen Organen dieselbe sein, wenn auch die weitere Verdünnung mit gesundem Blute, Fixation an Gewebszellen, Diffusion etc. überall eine Rolle spielen werden. Jedesfalls sprechen auch unsere Versuche dagegen, dass die entgiftende Funktion eine der Leber spezifisch zukommende Fähigkeit sei.

Literatur.

1. ALBANESE : *L'influence du foie sur l'action de curare absorbé par la muqueuse gastro-intestinale.* Arch. ital. de biologie, t. 34, p. 213, 1900.
2. CL. BERNARD : *La science expérimentale.*
3. CHOUPPE et PINET : Comptes rendus de la Soc. de biologie, 1887, p. 397, 574, 610, 704.
4. CZYLHARZ u. DONATH : *Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von der Entgiftung.* Zeitschr. f. Heilkunde, 1901, Heft 2.
5. GAGLIO : *Ueber die Wirkung des Curare auf die Leber etc.* MOLESCHOTT's Untersuchungen zur Naturlehre, Bd. 13, 1888.
6. HEGER : *Sur le pouvoir fixateur de certains organes pour les alcaloïdes etc.* Compt.-rend. des séances de l'académie des sciences. Paris, 1880.
7. IPSEN : *Untersuchungen über des Verhalten des Strychnins im Organismus.* Vierteljahrschr. f. ger. Medizin, III. Folge, 4. Band, 1892.
8. JACQUES : Thèse d'aggrégation. Bruxelles, 1880.
9. JUSSEWITSCH : *Ueber die Absorption von Alkaloïden in verschiedenen Organen des lebenden Tierkörpers.* Würzburger Verhandlungen, Neue Folge, Bd. 20, 1887.
10. KOTLIAR : *Contribution à l'étude du rôle du foie comme organe défensif contre les substances toxiques.* Arch. des sciences biol., St-Pétersbourg, 1893, t. II, p. 587.
11. LAUTENBACH : *On a new function of the liver.* Philad. medical times, VII, 1877.
12. LUSSANA : *Sull'azione depuratorio del fegato.* Giorn. internazion. delle scienze mediche, 1879.
13. RENÉ : *Etude expérimentale sur l'action physiologique de la nicotine.* Thèse de Nancy, 1877.
14. ROGER : *Note sur le rôle du foie dans les intoxications.* Comptes-rendus de la soc. de biol., 1886, p. 63, 407.
15. ROGER : *Action du foie sur les poisons.* Paris, 1887.



16. ROTHBERGER : *Ueber die entgiftende Funktion der Leber.* Wiener klin. Wochenschr., 1905, N° 31.

17. ROTHBERGER und WINTERBERG : *Ueber Vergiftungsserserscheinungen bei Hunden mit* ECK'*scher Fistel.* Zeitschr. für exper. Pathol. und Therapie Bd. I, 1905.

18. SAUER : *Ueber den Kurarediabetes etc* Archiv f. d. ges. Physiol., Bd. 49, 1891.

19. SCHIFF : *Sur une nouvelle fonction du foie et l'effet de la ligature de la veine porte.* Arch. des sciences phys. et natur. Génève, 1877.

20. SCHUPFER : *L'azione protettiva del fegato contro gli alcaloïdi.* Bullet. della reale acad. medica di Roma. Anno XIX, 1894, fasc. V.

21. SCHUPFER : Arch. ital de biol., Bd. 26, 1896.

22. VAMOSSY : *Sur le mécanisme d'emmagasinement du foie vis-à-vis des poisons.* Arch. internat. de Pharmacod. et de Thérapie, vol. 13, 1904.

23. ZUNTZ : *Ueber die Unwirksamkeit des Kurare vom Magen her.* Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 49, 1891.

Effets de l'inhalation de chloroforme sur les substances sucrées du sang

PAR

R. LÉPINE ET BOULUD.

L'action que l'inhalation du chloroforme exerce sur la glycémie a été étudiée par Seegen, et, plus complètement, par Garnier et Lambert. On trouvera l'analyse des travaux de ces auteurs dans une *Revue critique* publiée par l'un de nous(1). Mais ces travaux, malgré leur mérite incontestable, sont loin d'avoir épuisé le sujet; car les effets du chloroforme sur la glycolyse n'y sont pas indiqués, et il n'y est pas tenu compte de l'acide glycuronique du sang, dont la connaissance est d'ailleurs plus récente (2), et qui apporte de si grandes difficultés à la détermination des matières sucrées contenues dans ce liquide (3).

Afin de nous placer, à cet égard, dans les meilleures conditions

(1) R. Lépine : Archives de méd. expérim., 1903, p. 129. Je dirai à ce sujet que j'ai modifié quelques unes des idées exprimées dans cette publication; il y est dit, par exemple, que la glycosurie phloridzique paraît reconnaître pour cause essentielle une perméabilité spéciale du rein pour le sucre. Cette conception ne répond pas à mes idées actuelles. L'augmentation considérable du sucre dans la veine rénale, par rapport à l'artère, et l'augmentation du sucre *virtuel* dans la veine rénale (Lépine et Boulud : C.-R. de l'Acad. des Sciences, 1904, 19 sept.) paraissent prouver que l'épithelium du rein *libère* le sucre d'une combinaison dans laquelle il est retenu. En conséquence, je n'admets plus la réalité d'une glycosurie produite *exclusivement* par une perméabilité spéciale du rein pour le sucre, et je crois que toute glycosurie est causée par une hyperglycémie, au moins locale. R. L.

(2) On sait que le mérite en revient à P. Mayer qui, le premier, a démontré l'existence constante, ou à peu près constante de conjugaisons glycuroniques, déviant à gauche, dans le sang du bœuf.

(3) Voir : R. Lépine et Boulud, C.-R. de l'Académie des Sciences, 1901, 15 juillet et 4 novembre; 1902, 17 février et 21 juillet; 1903, 12 janvier, 4 mai et 2 novembre 1904, 7 mars et 24 octobre.



possible, nous avons préparé tous nos extraits de sang au moyen de la méthode de BIERRY et PORTIER, c'est-à-dire en faisant tomber le sang dans une solution de nitrate acide de mercure, etc. (1). Une partie de l'extrait, parfaitement limpide, nous sert pour déterminer la déviation saccharimétrique et le pouvoir réducteur; une autre, additionnée de la moitié de son volume d'une solution d'acide tartrique à 20 %, est chauffée en tube scellé, à 120°, pendant un temps variant entre vingt minutes et 3/4 d'heure. On dose par réduction le sucre de cet extrait et on a ainsi un chiffre plus fort que le précédent, dans le cas où l'extrait renfermait certaines conjugaisons glycuroniques (2).

Expérience I.

Chien de 13 kilogr.

	Déviation polarimétrique	Pouvoir réducteur par 1000 gr.	après chauffage.
Sang de la carotide recueilli dans le nitrate acide de mercure	0°	0,58 gr.	1,00 gr.

L'absence de pouvoir rotatoir montre que ce sang renferme beaucoup d'acide glycuronique facilement reducteur. Il renferme de plus 0,42 gr. acide glycuronique réducteur devenu après le chauffage de l'extrait en présence de l'acide tartrique.

Si une portion *du même sang,* avant d'être versée dans le nitrate acide de mercure, est défibrinée, laissée une heure au bain-marie, à 39°, (à l'abri de toute infection microbienne), on a les valeurs suivantes :

Même sang, après 1 h. à 39°	0°	0,34 gr.	0,64 gr.

Ainsi, pendant une heure, la glycolyse spontanée a fait perdre à ce sang 0,24 gr. de glucose et d'acide glycuronique facilement réducteur, et 0,36 gr. d'acide glycuronique devenu réducteur après chauffage de l'extrait, en présence de l'acide tartrique.

On fait alors respirer à l'animal du chloroforme, ce qui a pour résultat d'amener, après quelques minutes, une syncope. On l'ouvre aussitôt; on introduit immédiatement une canule dans l'aorte, et on masse le cœur :

Sang recueilli dans le nitrate acide de mercure	+ 0°9	2,33 gr.	3,40 gr.

Ainsi, hyperglycémie considérable, qui s'est produite en peu de minutes. Le sang renferme beaucoup d'acide glycuronique facilement réducteur; car la déviation saccharimétrique est assez faible; et, cependant, la réduction (avant le chauffage) donne 2,33 gr. Le pouvoir dextrogyre du

(1) BIERRY et PORTIER : C.-R. de la Société de Biologie, 1902, p. 1276.

(2) Voir pour plus de détails notre mémoire sur l'acide glycuronique, qui parait cette année dans le Journal de Physiologie.



glucose est donc, en partie, compensé par le pouvoir sinistrogyre de l'acide glycuronique facilement réducteur.

L'acide glycuronique devenu réducteur après le chauffage de l'extrait en présence de l'acide tartrique est maintenant très abondant (3,40 gr.—2,33 gr. = 1,07 gr.).

Une portion du même sang, défibrinée, a été laissée 1 h. à 39°. Traitée ensuite de la même manière que précédemment, elle a donné les valeurs suivantes :

+ 1°	3,18 gr.	3,51 gr.

Ainsi, non seulement il ne s'est pas produit dans ce sang de glycolyse, comme avant l'inhalation de chloroforme, mais on a des valeurs plus grandes, témoignant d'une formation de sucre nouveau. Nous savons par nos travaux antérieures que cette formation s'est faite au dépens du sucre virtuel du sang(1). Dans le cas présent la plus grande partie du sucre nouveau est à l'état d'acide glycuronique ; car la déviation saccharimétrique à droite n'a augmenté que d'un dixième de degré. On remarquera qu'une bonne partie de cette acide (3,51 gr.—3,18 gr. = 0,33 gr) n'est réductrice qu'après le chauffage de l'extrait.

Expérience II.

Chien vieux. — On met une canule dans la carotide et dans la jugulaire du côté opposé et on prend *simultanément* les deux sangs.

	Déviation polarimétrique	Réduction par 1000 grammes	après chauffage
Sang *carotidien*	0°	0,64 gr.	0,94 gr.
Même sang (défibriné) après 1 h. à 39° . .	0°	0,52 gr.	0,72 gr.
Sang de la *jugulaire*.	0°	0,72 gr.	0,84 gr.
Même sang (défibriné) après 1 h. à 30° . .	0°	0,46 gr.	0,68 gr.

Les sangs artériel et jugulaire (sortant des vaisseaux) renferment tous deux beaucoup d'acide glycuronique. La différence entre la teneur en sucre de ces deux sangs (0,94 gr.—0,84 gr.) nous donne la mesure de la glycolyse qui s'est faite dans les capillaires; elle est normale. La glycolyse des deux sangs défibrinés, laissée 1 h. à 39°, est également normale. C'est ce que nous exprimons en disant que le *pouvoir* glycolytique de ces deux sangs ne s'écarte pas de ce qu'on observe d'habitude chez un chien sain.

On fait alors respirer à l'animal du chloroforme, et on recueille de nouveau, *simultanément,* les deux sangs :

(1) Lépine et Boulud : C.-R. de l'Acad. des Sciences, 1903, 21 sept. et 2 nov.

Sang carotidien	+ 0°2	1,16 gr.	1,28 gr.
Même sang (défibriné) après 1 h. à 39°. . .	+ 0°2	1,26 gr.	1,43 gr.
Sang jugulaire	+ 0°4	1,25 gr.	1,28 gr.
Même sang (défibriné) après 1 h. à 39°. . .	0°	0,88 gr.	1,14 gr.

Ainsi, hyperglycémie; disparition de la glycolyse dans les capillaires : (1,28 gr. = 1,28 gr.). Comme chez le chien précédent le pouvoir glycolytique du sang artériel paraît *nul;* en tous cas il s'est fait du sucre pendant 1 h. à 39° (1,43 > que 1,28 gr.).

Au contraire, dans le sang de la jugulaire, après 1 h. 39°, il semble y avoir beaucoup moins de sucre (1,14 < 1,28). Deux hypothèses peuvent être soulevés : ou bien le chauffage n'ayant pas été suffisant, la déconjugation ne s'est pas faite; ou bien le sang de la jugulaire possédait réellement un pouvoir glycolytique, (qui aurait été récupéré pendant le passage du sang à travers les capillaires). A l'appui de cette opinion on peut invoquer le pouvoir réducteur peu élevé (0,88 gr.) de l'extrait de sang *avant* le chauffage, et le chiffre du polarimètre (0), qui accuse une destruction de glucose dextrogyre.

Expérience III.

Même chien, quelques jours plus tard. — On prend *simultanément* le sang de la carotide et celui du ventricule droit (au moyen d'une sonde introduite par la jugulaire droite).

Sang du ventricule droit	0°	0,80 gr.	0,80 gr.
Après 1 h. à 39°	0°	0,46 gr.	0,48 gr.
Sang de la carotide	0°	0,74 gr.	0,74 gr.
Après 1 h. à 39°	0°	0,50 gr.	0,50 gr.

Ainsi, chez ce chien, tout l'acide glycuronique est facilement réducteur; car les valeurs ne sont pas augmentées par le chauffage de l'extrait. On remarquera que le sang de la carotide a moins de sucre que celui du ventricule droit (0,74 gr. < 0,80 gr.). Il n'en est pas toujours ainsi (1). Le pouvoir glycolytique des deux sangs est normal.

On fait inhaler du chloroforme :

Sang du ventricule droit	0°	1,08 gr.	1,12 gr.
Défibriné, après 1 h. à 39°	0°	0,82 gr.	0,88 gr.
Sang de la carotide	0°	1,40 gr.	1,40 gr.
Défibriné, après 1 h. à 39°	0°	1,30 gr.	1,40 gr.

Ainsi, forte hyperglycémie, surtout dans le sang de la carotide, ce qui

(1) LÉPINE et BOULUD : C.-R. de l'Acad. des Sciences, 1903, 21 sept.

prouve que du sucre a été produit dans les capillaires du poumon (aux dépens du sucre virtuel du sang). Le sang artériel a perdu tout pouvoir glycolytique, tandis que le sang du ventricule droit l'a conservé (1,12 gr. — 0,88 gr. = 0,24 gr.). Ce fait vient à l'appui de l'interprétation que nous avons donnée de l'expérience II : On voit que, dans les capillaires, le sang peut récupérer son pouvoir glycolytique.

Il ne faut pas croire que l'hyperglycémie soit toujours très marquée après l'inhalation de chloroforme : Elle dépend en grande partie des *réserves* glycogéniques de l'animal (glycogène et sucre virtuel). En tous cas, la *disparition* du pouvoir glycolytique ne se produit qu'après un temps d'inhalation suffisamment prolongé. C'est ce que prouve l'expérience suivante :

Expérience IV.

Chien neuf.

Sang carotidien	0°	0,48 gr.	0,64 gr.
Défibriné, après 1 h. à 39°	0°	0,32 gr.	0,56 gr.

Ainsi, pouvoir glycolytique faible.

On chloroformise l'animal pendant 2 minutes.

Sang carotidien	0°	0,42 gr.	0,72 gr.
Défibriné, après 1 h. à 39°	0°	0,50 gr.	0,64 gr.

Ainsi, hyperglycémie très légère. Mais, tandis qu'avant le chloroforme le sang ne renfermait que 0,64 — 0 48 = 0,16 gr. d'acide glycuronique réducteur après chauffage, il en renferme 0,72 — 0,42 = 0,30 gr. après le chloroforme. Quant au pouvoir glycolytique, il n'est pas sensiblement modifié.

On chloroformise le chien pendant 5 minutes.

Sang carotidien	0°	0,70 gr.	0,76 gr.
Défibriné, après 1 h. à 39°	0°	0,62 gr.	0,74 gr.

Cette fois, disparition presque complète du pouvoir glycolytique; mais l'hyperglycémie reste légère : ce chien avait peu mangé les jours précédents.

Conclusions.

1° L'inhalation de chloroforme pendant quelques minutes produit une hyperglycémie, bien étudiée par Garnier et Lambert, et qui varie suivant l'état des réserves glycogéniques (glycogène et sucre virtuel).

2° Si le chloroformisation est suffisante, on observe la *disparition*



complète du pouvoir glycolytique dans le sang *artériel,* mais pas dans le sang des veines et du ventricule droit. Il paraît certain que le pouvoir glycolytique est récupéré par le sang pendant son passage à travers les capillaires.

3° Même très courte, elle peut entraîner des modifications profondes dans les rapports du glucose et des conjugaisons glycuroniques du sang.

Ueber die Beeinflussung eines einfachen Lebensvorganges durch einen Arzneistoff.

(mit 1 Figur)

VON

PROF. Dr MED. H. DRESER.

(Elberfeld.)

Die komplette pharmakologische Untersuchung eines Arzneistoffes oder eines Giftes sollte sich nicht auf die Feststellung der beiden Grenzen, der Dosis efficax für die eben erkennbare Wirkung und der Dosis letalis, welche eben gerade tötlich ist, beschränken, sondern sie sollte auch angeben, wie die zwischen diesen Grenzen liegenden, willkürlich veränderlichen Dosen x die dem Agens unterliegende Organfunktion y beeinflussen. Die Kompliziertheit des tierischen Objektes und meist auch der Mangel geeigneter Messungsmethoden verweisen uns auf möglichst einfache, gut messbare Vorgänge für das Studium einer Reihe von Giftdosen. Als solchen Vorgang wählte ich die CO_2-Entwickelung der Hefe unter dem Einfluss von steigenden Prozentgehalten salicylsauren Natrons. (1, 2, 3, 4 und 5 viertel %). Trägt man letztere als Einheiten auf der Abszisse auf, und die gegohrenen CO_2-Volumina als Ordinaten, wobei die Ordinateneinheit gleich dem von einer Kontrollprobe ohne Salicylzusatz entwickelten CO_2-Volum ist, so erkennt man, dass die Ordinatengipfel keine grade Linie bilden, sondern eine ∾ähnlich geschwungene Kurve, die aus anfänglicher Konkavität gegen die X-Achse durch einen Wendepunkt hindurch in die Konvexität übergeht.

Wir können uns nun verschiedene Möglichkeiten für die von unendlich kleinen Giftkonzentrationsänderungen dx bewirkten unendlich kleinen Tätigkeitsänderungen dy der Hefezellen vorstellen und sie in Form von Differentialgleichungen ansetzen. Vor allem scheint sicher, dass, wenn wir die Giftkonzentration x um dx wachsen lassen, die Gährleistung y um den



Betrag dy heruntergehen wird; dx muss das entgegengesetzte Vorzeichen wie dy haben.

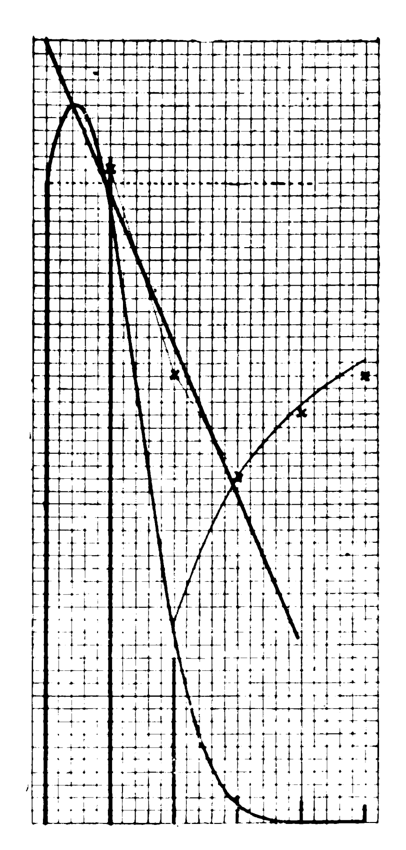
Versuchen wir es zunächst mit folgender Annahme : ein weiterer Zusatz dx wirke auf die von 1 auf den Bruchwert y eingeschränkte Gährtätigkeit mit der konstanten Intensität k ein. Dann ist $-dy = y.k.dx$ und $\int dy/y = lny = -k.x + C$; C muss null sein, weil für $x = O$ der Wert von $y = 1$ ist, daher $lny = O$ und $C = O$. Die Gleichung der Kurve ist dieselbe wie für die Absorption des Lichtes durch verschieden dicke Farbstofflösungen; für y selbst lautet sie : $y = e^{-kx}$. Das Aussehen der Kurve ist das einer um 90° nach links gedrehten logarithmischen Linie und zwar des Abschnittes, der die Logarithmen der Zahlen enthält, die kleiner als 1 sind. Die Kurve bildet einen nach der Abszisse konvexen Bogen und nähert sich der Abszisse asymptotisch, *ohne* Wendepunkt. A priori war die Analogie mit der Lichtabsorptionsformel keineswegs unwahrscheinlich. zumal, wenn man dem Antisepticum ein Absorptionsvermögen für die von den lebenden Zellen angeblich produzierten *n*-Strahlen zuschriebe, wie es die Farbstoffe für Licht besitzen.

Versuchen wir es mit einer neuen Ueberlegung ; sie soll in der aufzustellenden Differentialgleichung den Gedanken ausdrücken, dass jeder neue Zuwachs dx um so stärker wirkt, je grösser der bereits vorhandene, auf die Hefezellen wirkende Prozentgehalt x und die durch ihn bedingte Abschwächung ist. Den Unterschied gegen die frühere Ueberlegung soll uns folgendes Bild klar machen : Bei der früheren hatten wir die Zuwächse dx so hinzugefügt, wie man Gewichte in eine Wagschale legt ; bei der neuen bringen wir die Zuwächse als Verlängerung an den Wagebalken x an ; das wirksame Moment ist dann nicht mehr dx, sondern $x.dx$. Da es mit der Intensität k auf die zu x gehörige Gährleistung y einwirkt, so wird die letztere sich ändern um $-dy = y.k.x.dx$. In dem zugehörigen Integral $lny = -\frac{k.x^2}{2} + C$ ist aus dem gleichen Grunde wie früher $C = O$. Wie die Konstruktion einiger Zahlenbeispiele und ferner die Bildung des zweiten Differentialquotienten lehrt, der zweimal symmetrisch zur Y-Achse zu Null wird, ist diesen Kurven die ∿-förmig geschwungene Krümmung wie den Gährungskurven eigen; sie gehören offenbar in die Kurvenfamilie, deren berühmteste wohl die Gauss'sche Wahrscheinlichkeitskurve für das Begehen von Beobachtungsfehlern ist. Von der Grösse des Faktors k hängt es ab, ob die Kurve sich näher oder weiter von ihrer Symmetrieachse, der Y-Achse, hält.

Die nähere Untersuchung zeigt jedoch, dass die Gährungskurven

komplizierter gebaut sind als die Fehlerkurve. Zum Zweck möglichst expeditiver Untersuchung der Hefegährungsresultate bildete ich aus dem Integral $lny = \frac{-k.x^2}{2}$ eine neue Funktion $u = \frac{lny}{x}$; läge dem beobachteten Naturvorgang z. B. obige Lichtabsorptionskurve zu Grunde, so lägen sämtliche u-Werte auf einer im Abstande $-k$, also unter der Abszisse gelegenen Parallelen zur Abszisse. Gehören die u-Werte einer GAUSS'schen Fehlerkurve an, so liegen sie auf einer mit der Richtungskonstanten $-k$ aus dem Origo kommenden, also spitzwinklig nach unten von der Abszisse laufenden geraden Linie.

Betrachten wir nach diesen Erörterungen folgendes Diagramm eines Gährungsversuches: die gegohrenen CO_2-Mengen sind in ihrem gegenseitigen Prozentverhältnis als schwarze ausgezogene Ordinatenhöhen dargestellt, die für jedes Wertepaar x,y berechneten u-Werte, $(lgy)/x$, sind durch Kreuzchen markiert. Das Koordinatensystem für Darstellung der Funktion u ist mit seinem Origo längs der y-Axe auf den Punkt $y = 1$ parallel zu dem ersten Koordinatensystem, in welchem die Gährungsresultate dargestellt sind, nach oben verschoben. Die Abszisse für die u-Werte ist in der Figur punktiert. Die drei ersten u zeigen einen ziemlich steilen Abfall, während u_4 und u_5 wieder ansteigen. Die annähernd in gleicher Richtung gelegenen Punkte u_1, u_2, u_3 haben eine kräftig ausgezogene mittlere Verbindungslinie, die aber weit oberhalb des Origos die Y-Achse trifft. Dies Verhalten ist der Ausdruck für eine Tatsache, die ich häufig konstatierte und die auch in der Literatur wiederholt beschrieben ist, dass nämlich schwache Konzentrationen bei verschiedenen Antiseptizis *keine* Abnahme, sondern im Gegenteil eine Steigerung der Gährtätigkeit über das normale Mass hinaus bewirken. Man kann aus der GAUSS'schen Kurve dadurch, dass man dem negativen Glied $\frac{-k.x^2}{2}$ noch ein positives



Glied mit x in der ersten Potenz, $+ r.x$, hinzufügt, Kurven erzeugen, die von $x = O$ aus nicht direkt abfallen, sondern zuerst zu einem Maximum ansteigen, dann abfallend durch den Wert $Y = 1$ hindurchgehend zu einem Wendepunkt gelangen, nach dessen Passierung sie in konvexen Bogen auf die Abszisse zueilen, so wie es an der ausgezogenen Kurve des Diagramms zu sehen ist.

Die Kurve ist gemäss der Daten berechnet und konstruiert, die geometrisch durch die kräftig ausgezogene mittlere Gerade für u_1, u_2, u_3 dargestellt, werden. Bilden wir nämlich die Funktion u aus $lny = \frac{-k.x^2}{2} + r.x$, so stellt sich $u = \frac{-k.x}{2} + r$ als eine Gerade dar, die die Y-Achse im Abstande r oberhalb $y = 1$ durchschneidet und die X-Achse mit der Richtungskonstanten $\frac{-k}{2}$.

Gibt es nun Gründe, welche in der Natur unseres Materials liegen und uns zur Aufname eines positiven Gliedes mit x in der ersten Potenz in die GAUSS'sche Kurvenformel nötigen? Wenn die Zellen Substanzen enthalten, die mit der Salizylsäure des Natriumsalizylats Niederschläge geben, so würde dadurch die auf die Zellen wirkende Menge x um den Teil b, der durch chemische Fällung gebunden und hierdurch der pharmakologischen Reaktion der Vergiftung entzogen wäre, verkleinert. Unter diesen Umständen lautete die anzusetzende Differentialgleichung: $dy = -y.k\,(x-b)\,.dx$ oder integriert: $lny = \frac{-k.x^2}{2} + bkx + C$; das Glied r, in obige Gleichung gewissermassen aus formalen Gründen eingestellt, ist hier in Form des Koeffizienten $b.k$ kausal abgeleitet. Man könnte sich sogar die gebundene Menge b ausrechnen als r/k. Einen noch besseren Grund als die von mir zuerst vermutete Verminderung von x durch Fällung finde ich in der Auffassung HENRI's (Zeitschrift f. physikal. Chemie, *40*, 30), wonach man sich die Verteilung eines Körpers (hier Natriumsalizylat) zwischen dem Colloid der Hefezellen und der Lösung zu zerlegen hat in einen « irreversibeln, absorbierten » Anteil (unser b) und einen reversiblen den wirklich vergiftenden $(x-b)$. « Eine grosse Menge Tatsachen aus der Färbetechnik und aus der Histologie kann zum Beweiss dieser Unterscheidung herangezogen werden. »

Besondere Schwierigkeiten bot das Wiederansteigen der Punkte u_4 und u_5 meinem Verständnis, bis ich die Aufklärung in der Mitwirkung des BUCHNER'schen Enzyms erkannte. Die CO_2-Entwickelung unter dem Einfluss des Enzyms ist relativ gering gegenüber der von gesunden

Hefezellen, die mit voller Tätigkeit arbeiten. Wird letztere durch immer stärkere Vergiftung mehr und mehr eingeschränkt, so muss sich der durch Natriumsalizylat, Toluol u. a. *nicht* beeinflussbare Enzymprozess immer mehr bemerkbar machen. Stellen wir uns vor, wir hätten durch Toluol sämtliche Hefezellen ausgeschaltet, setzten aber ausserdem noch steigende Mengen Natriumsalizylat hinzu, so würden alle Proben einen gleichen geringen Betrag CO_2 (y) entwickeln. Bei Bildung der Funktion u bekommt man mit wachsenden x ein solches Heraufrücken der u-Punkte, die auf einer gleichseitigen Hyperbel gelegen sind; denn das Produkt $u.x$ bleibt gleich dem konstanten lny. Die gekrümmte schwach ausgezogene Linie zeigt wie die Punkte u_4 und u_5 liegen müssten, wenn die Konzentration x_3 schon alle Hefezellen ausser Funktion gesetzt hätte, was aber noch nicht ganz der Fall war. — Nebenbei bemerkt hatte ich es, bevor ich auf die Störung der Vergiftungskurve durch den geringfügigen Enzymprozess kam, mit der Annahme versucht, die Kombination Hefezelle + Gift habe ein relativ grosses « Löslichkeitsprodukt » im Sinne Ostwald's ; bezeichnen wir letzteres mit k, so haben wir statt x wegen der Hyperbelquadratur lnx zu setzen ; es wäre $-dy = y.k.lnx.dx$; integriert : $lny = -k.(xlnx-x + C)$; hiervon lautet $u = -k. (lnx-1 + C/x)$. So lange $lnx < -1 + C/x$, hat u positive Werte, für $lnx > -1 + C/x$ hat u negative Werte; rechnet und konstruiert man sich genügend viele u-Punkte, so sieht man, dass diese u-Kurve eine um ihre Abszisse gedrehte, gewissermassen auf den Kopf gestellte logarithmische Linie ist ; bei dieser Konfiguration ist aber ein Zustreben bei grösseren x-Werten nach der Abszisse ganz unmöglich ; die Entfernung der u-Werte von der Abszisse erfolgt nur stetig langsamer. — Die Bildung der Funktion u aus der willkürlich veränderlichen Giftkonzentration x und der davon abhängigen Gährleistung y ermöglicht rasche Orientierung. Die Abweichungen, welche die wirklichen Beobachtungen (schwarze Ordinaten) von der Kurve zeigen, entsprechen dem Sinne nach ganz der ungewollten Mitwirkung eines kleinen Enzymprozesses, der später noch mehr im Detail zu berücksichtigen ist.

Interessant ist, dass durch diese einfache mathematische Umformung [$(x-b)$ statt x] die in der Pharmakologie bei mehreren Giften bekannte Tatsache, dass kleine Dosen entgegengesetzt (hier also erregend) wirken wie grosse, ihren geometrischen Ausdruck findet. Bekanntlich bildet diese Tatsache bei den Kontroversen der Homöopathen gegen die Schulmedizin ein Lieblingsargument.

Die Benutzung mathematischer Hilfsmittel gestattet uns den pharmakologischen Vorgang der Vergiftung der Hefezellen in seinen Beziehungen

von Ursache und Wirkung zu erkennen, dsgl. auch sehr deutlich das Nebeneinanderlaufen des kleinen, nicht beeinflussbaren Emzymvorganges neben dem ursprünglich viel grösseren eigentlichen Lebensvorgang der Zellen.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Ueber die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf den Wärmehaushalt des tierischen Körpers.

von

ERICH HARNACK und Dr J. LAIBLE.

Die experimentellen Untersuchungen über die Alkoholwirkungen sind, selbst wenn man die Frage auf ein bestimmtes Wirkungsgebiet einschränkt, zahllos wie der Sand am Meer. Trotzdem oder vielleicht gerade deshalb ist eine vollständige Uebereinstimmung unter den Sachverständigen selbst in betreff wichtiger und grundlegender Probleme noch nicht erzielt worden, was um so mehr in 's Gewicht fällt, als die Entscheidung der die Gegenwart mächtig bewegenden Frage nach dem Nutzen und Schaden der alkoholischen Genussmittel eine möglichst vollkommene Einsicht in das pharmakologische Verhalten des Alkohols verlangt. Namentlich was den *Nutzen* anlangt, nach dem natürlich die Fanatiker unter den Alkoholgegnern, die sich in der Hinsicht Scheuklappen angelegt haben, nie fragen, während sie eine jede experimentell ermittelte Tatsache so lange hin- und herwerfen, bis sie daraus eine unter allen Umständen schädigende Wirkung des Alkohols für den gesunden wie für den kranken Menschen deduziert haben.

Wir wollen uns hier lediglich auf die *Stoffwechselwirkungen* des Alkohols, und zwar auch nur bei Anwendung sogenannter *kleiner Dosen* an *Hunden* und *Kaninchen* beschränken, speziell die den *Wärmehaushalt* und die *Verbrennung* betreffenden Fragen ins Augen fassen. Was kann in der

Hinsicht als unzweifelhaft feststehend angesehen werden? Wir meinen, jedenfalls die folgenden Sätze :

1. *Die bezüglichen Alkoholdosen steigern die Wärmeabgabe;*

2. *sie erniedrigen die Innentemperatur des Körpers;*

3. *sie verringern die Ausscheidung von Kohlensäure durch die Lungen.*

In Bezug auf den letzten Punkt besteht zwar keine ganz vollkommene Uebereinstimmung, aber aus der grossen Mehrzahl der einschlägigen Arbeiten — man findet sie bei HELENIUS, ABDERHALDEN u. a. zusammengestellt — scheint die Tatsache doch unwiderleglich hervorzugehen.

Dagegen steht nun in einem gewissen Widerspruch die von keineswegs vereinzelten Forschern beobachte Tatsache, dass während der Wirkung derartiger Alkoholdosen die *Sauerstoffaufnahme steigt.* Man hat vorläufig keinen Grund an diesem Versuchsergebnisse zu zweifeln oder es auf methodische Fehler zurückzuführen, aber ein wenigstens scheinbarer Widerspruch mit der verminderten Kohlensäureausscheidung ist unzweifelhaft vorhanden, und zwar um so mehr, als nach ebenfalls zahlreichen Beobachtungen in der Alkoholwirkung selbst nach bereits Schlaf erzeugenden Dosen eine *Steigerung der gesammten Atmungsgrösse eintritt.* Ob diese letztere nach der BINZ'schen Schule auf eine direkte Reizung des Zentrums, oder nach SINGER auf eine indirekte, oder nach SCHMIEDEBERG-JAQUET auf eine reflektorische zurückzuführen sei, das ist eine sekundäre, wenngleich wichtige Frage, auf die wir hier nicht näher eingehen wollen.

Jedenfalls stehen die gesteigerte Atmungsgrösse und Sauerstoffaufnahme mit der verminderten Kohlensäureausscheidung in einem scheinbaren Widerspruch, der sich besonders geltend macht bei der Beurteilung der Alkoholwirkung auf die *Wärmeproduktion.* Die ersteren Tatsachen würden auf eine *Steigerung,* die letztere auf eine *Verringerung* derselben hinweisen. Ueberhaupt ist die Frage : *wie wirken denn kleine Alkoholgaben auf die gesammte Wärmeproduktion im Körper?* bei den zahlreichen bisherigen Untersuchungen etwas stiefmütterlich behandelt worden, namentlich was genaue quantitative Bestimmungen resp. Berechungen anlangt. Und doch ist die Frage eventuell auch praktisch, besonders in diätetisch-hygienischer Hinsicht, von grösster Wichtigkeit, zumal da als weiterer sicher stehender Satz angesehen werden kann :

4. *Kleine Alkoholgaben werden im Körper schnell und fast vollständig* (za. 95 %) *verbrannt* und bilden daher eine Quelle für die Wärmeproduktion im Organismus.

Dadurch wird die oben aufgeworfene Frage um so interessanter, zumal der Satz, der Alkohol sei ein « Sparmittel » für den Organismus,

schon sehr häufig verfochten worden ist. SINGER (1), der die Steigerung der Wärmeabgabe, der Atmungsgrösse und des Sauerstoffkonsums bei seinen Versuchen beobachtet hat, schliesst ohne Weiteres, was ja nahe zu liegen *scheint,* auf eine Steigerung der gesammten Wärmeproduktion. Er behauptet, selbst im Alkoholschlaf seien, « die Oxydationsvorgänge » gesteigert, wofür indess ein Beweis nicht geführt wird. Er schliesst weiter :

1. « *Die erregende Wirkung des Alkohols auf die Atmung ist nothwendige Folge der Steigerung des Sauerstoffkonsums.* »

(Mit diesem Schluss stimmt scheinbar nicht so ganz überein der Umstand, dass er selbst eine erhöhte Erregbarkeit des Atmungszentrums *für den Kohlensäurereiz* in der Alkoholwirkung nicht hat feststellen können.)

2. « *Die Steigerung des Sauerstoffverbrauchs* selbst bei tief narkotisch wirkenden Dosen geschieht, um durch vermehrte Wärmeproduktion die vermehrte Wärmeaustrahlung zu kompensiren. Rein excitierende Gaben erhöhen den Sauerstoffkonsum noch etwas stärker wegen der *gesteigerten Muskelunruhe und vielleicht Magenthätigkeit.* »

SINGER hat nun durch seine Versuche die vermehrte Wärmeabgabe zwar bestätigt, die gesteigerte Wärmeproduktion aber nur als selbstverständlich angenommen.

Wir legten uns angesichts dieser Sachlage zunächst die Frage vor : könnte nicht der kausale Zusammenhang gerade ein umgekehrter sein, als ihn SINGER ad Punkt 2) annimmt? Könnte nicht das prius die gesteigerte Wärmeproduktion sein, auf die der Körper durch vermehrte Abgabe von Wärme erst antwortet, und ist nicht vielleicht die primär gesteigerte Wärmebildung nur durch die so rasche Verbrennung eines Bruchteiles des eingeführten Alkohols bedingt, woraus sich dann auch die vermehrte Sauerstoffaufnahme ergeben würde?

Unsere Versuche haben uns indess, um dieses gleich vorauszuschicken, gelehrt, dass *diese ganze Annahme,* soweit es sich um die *Wärmeproduktion in der Alkoholwirkung* handelt, *ebenso unzutreffend ist,* wie der von SINGER gezogene Schluss, der Alkohol steigere die Oxydationsvorgänge.

Die Aufgabe, die wir uns stellten, bestand darin, aus den möglichst genau zu messenden Werten für die *Wärmeabgabe* und den der gleichzeitigen Temperaturerniedrigung im Körper entsprechenden Kalorienwerten die absolute Wärmeproduktion während einer bestimmten, in die Alkoholwirkung fallenden Versuchsdauer zu bestimmen und mit den Verhältnissen am normalen Tiere zu vergleichen.

---

(1) SINGER : Arch. internation. de Pharmacodynamie, etc., VI, 1899, S. 493.



Bekanntlich ist, wenn mit Wa die Wärmeabgabe, mit Wp die Wärmeproduktion bezeichnet wird :

$$Wp = Wa$$

für den Fall, dass während der betreffenden Zeit die absolute Körpertemperatur völlig unverändert bleibt. Nimmt die letztere dagegen unterdessen ab, so ist :

$$Wp = Wa - Xt,$$

wenn mit Xt der der absoluten Temperaturabnahme und der spezifischen Wärme des Tierleibes von bestimmtem Gewicht reziproke Kalorienwert bezeichnet wird. Sodann aber stellten wir uns die Frage, welches Alkoholquantum, absolut und relativ (Bruchteil der eingeführten Dosis) während der Beobachtungsdauer hätte verbrennen müssen, um den für die absolute Wärmeproduktion innerhalb dieser Zeit ermittelten Wert gerade zu decken.

Dass die bezügliche Frage genau in der Weise bereits von anderen Forschern in Angriff genommen worden, ist uns bisher nicht bekannt geworden. Indess, wer kann sich heutzutage rühmen, die ganze Alkohol-Literatur zu übersehen? Sollte es also doch der Fall sein, so würde durch eine erneute, völlig unabhängige Versuchsreihe das Resultat eventuell doppelt gesichert, was ja nur von Vorteil sein kann. Jedenfalls wird hier die Frage zum ersten male mit dem von dem einen von uns (H.) konstruierten Kalorimeter zu lösen versucht.

Unsere Versuchsmethode war demnach die folgende. Die Zeitdauer für die bezüglichen Messungen und Berechnungen betrug in der Mehrzahl der Fälle je eine Stunde. Während dieser Zeit wurde sowohl am normalen als auch an dem unter schwacher Alkoholwirkung stehenden Tiere die Wärmeabgabe mit Hilfe des Kalorimeters und zugleich durch sehr tiefe Messung im Rektum die während des einstündigen Verweilens im Apparat eingetretene Temperaturveränderung bestimmt, die gefundenen Werte auf Kalorien umgerechnet und hieraus die absolute Wärmeproduktion während der Stunde ermittelt. Darnach liess sich nun leicht berechnen, wieviel Alkohol, resp. welcher Bruchteil des eingeführten Alkohols während der Stunde gerade verbrannt sein müsste, um diesen Wert zu decken.

Was die Fehlerquellen unserer Versuchsmethode anlangt, so ergibt das Kalorimeter voraussichtlich absolut etwas zu niedrige Werte, da die abströmende Luft ein wenig feuchter sein wird als die zuströmende. Indess kühlt sich die erstere, ehe sie den Apparat verlässt, etwas ab, und bei Vergleichen zwischen dem normalen und « vergifteten » Tiere wird sich der Fehler *relativ* fast gleich bleiben und daher wenig in's Gewicht fallen. Bei sorgfältiger und exakter Ausführung der Versuche und tadellosen

Thermometern ergaben unsere mit verbrennendem Oel und Alkohol ausgeführten Aichungsbestimmungen sehr übereinstimmende Werte, und auch unsere für das normale Tier in Kalorien pro Kilo berechneten Quantitäten der Wärmeabgabe stimmen gut mit den Zahlen überein, die mit anders konstruierten Kalorimetern (RUBNER) gewonnen worden sind(1).

Eine zweite Fehlerquelle könnte sich daraus ergeben, dass die in einiger Tiefe des Rektums gemessene Temperatur als die in allen Teilen des Körpers herrschende angenommen wird. Ist letzteres nicht der Fall, so wird der für Xt berechnete Wert, der hier von Wa abzuziehen ist, um Wp zu finden, fehlerhaft. Dabei lässt sich natürlich nicht angeben, nach welcher Richtung hin der Fehler fallen wird : sind andere Teile des Körpers kühler als das Rektum, so wird Xt zu klein, sind sie weniger kühl, zu gross. Bei der Alkoholwirkung ist die Temperaturveränderung immer negativ, daher eben Xt hier stets von Wa abzuziehen. Bei den geringen Alkoholgaben, die wir benutzten, ist aber die absolute Temperaturabnahme doch eine recht mässige, so dass kleine Fehler im angedeuteten Sinne für das stets aus den Durchschnittswerten mehrerer Versuche gewonnene Hauptresultat wenig ins Gewicht fallen werden(2).

I. Die temperaturerniedrigende Wirkung kleiner Alkoholgaben.

Obschon wir durch die auf blosse Messung der Körpertemperatur gerichteten Versuche im Prinzipe nur Allbekanntes bestätigen konnten, so haben wir uns doch, da die Temperaturwerte für die Berechnung der absoluten Wärmeproduktion massgebend sind, der grössten Genauigkeit befleissigen müssen. Die Versuche wurden an *Kaninchen* und *Hunden* angestellt, und zwar teils an voll gesättigten, teils an solchen Tieren, die 1 bis 3 mal 24 Stunden gehungert hatten, wobei zur Erzielung genauer Vergleichswerte beim normalen und beim alkoholisierten Tiere auf völlig übereinstimmende äussere Bedingungen, vor allem was Fütterung, Aufenthaltsort, Besonnung u. s. w. betrifft, geachtet wurde. Die Karenz ist beim Hunde sehr leicht, beim Kaninchen schon etwas schwerer zu erzielen, da dieses nicht nur seine Streu verzehrt, sondern auch etwaige Holzwände seines Käfigs benagt.

(1) Vgl. HARNACK : Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 49, S. 179 f.

(2) Dass die Temperatur im Rektum nicht während des Aufenthalts im Apparate, sondern nur zu Beginn und am Ende der betr. Stunde gemessen werden kann, involviert natürlich keinen Fehler; denn für die Berechnung von Xt kommt es nur darauf an zu ermitteln, um wieviel Kalorien der Körper weniger geheizt werden musste, damit er um so viel kühler werden konnte. Das Moment der Zeit kommt dabei zunächst nicht in Betracht.



Mit Einschluss der Messungen am normalen Tiere haben wir über 120 Versuche ausgeführt und somit die Durchschnittswerte meist aus einer grösseren Zahl von Einzelbestimmungen berechnen können.

Die Tiere wurden — was für Temperaturmessungen ungemein wichtig ist — niemals gefesselt, zur Messung, Wägung und Beibringung des Alkohols nur leicht mit der Hand, resp. mit einem Tuch fixiert. Bei Einführung der Schlundsonde empfiehlt es sich, dem Tier zugleich mit einem Tuche die Augen zu verdecken. Besonders auffällig ist der Unterschied beim intelligenteren Hunde, aber auch das Kaninchen gewöhnt sich allmählich eine schlaue Beurteilung der Vorgänge durch das Auge an, so dass ihm durch die vorübergehende Blendung manches unnütze Sträuben und manche störende Exzitation erspart bleiben.

Die Temperaturbestimmungen wurden sowohl am « freien » als auch an dem in das Kalorimeter gebrachten Tiere ausgeführt, und zwar in beiden Fällen mit und ohne Alkoholzufuhr. Die Messungen geschahen stets rektal, wobei das Maximalthermometer 3 bis 8 cm. tief eingeführt, aber streng darauf geachtet wurde, dass es beim gleichen Tier, zumal bei Parallelversuchen, stets in gleicher Tiefe geschah. Ebenso wurde darauf geachtet, dass die Thermometerkugel nicht in Kotmassen tauchte, wodurch man, da sich im Kot chemische Prozesse abspielen, erheblich zu hohe Werte erhalten kann. Jedem Versuche gingen entweder die Karenztage oder bei voll ernährten Tiere ein bis zwei Ruhetage voraus.

Vom Alkohol wurden Dosen von 0,5, 1,0, 2,0, 5,0, 8,0 und 10,0 c.c. absolut. Alk. per os dargereicht, und zwar in den meisten Versuchen nicht über 5,0 Die Beibringung geschah nach entsprechender Verdünnung, so dass durchschnittlich 10 bis 40 c.c. Wasser in den Magen gebracht wurden. Zur subkutanen Applikation wählten wir Mengen von 0,5, 1,0 und 2,0 c.c. absol. Alk., 5 bis 10 prozentig in physiologischer Kochsalzlösung und auf etwas über Zimmertemperatur erwärmt.

Wir bezeichnen die verwendeten Dosen, namentlich zwischen 0,5 und 5,0 c.c. absol. Alk., noch als *kleine*, weil sie keine schwereren Vergiftungserscheinungen hervorrufen. Sie entsprechen etwa einer Gabe von 0,2 bis 2,0 c.c. absol. Alk. pro Kilo Körpergewicht, für den erwachsenen Menschen etwa 15 bis 150 c.c. absol Alk., eine Menge, die zwar die Grenze der « kleinen » Gaben zum Teil schon beträchtlich überschreitet, meist jedoch keine allzu schweren Rauscherscheinungen zu veranlassen pflegt. Der tatsächlich verwendete reine Alkohol war nach genauen aräometrischen Prüfungen 94 prozentig, es sind aber die benutzten Mengen stets auf Alkohol absolutus umgerechnet worden.

Wir geben im Folgenden eine Uebersicht der gefundenen *Mittelwerte*, um die sich die Körpertemperatur jedesmal *nach Verlauf einer Stunde* geändert hat. Die absoluten Differenzen können daher nicht sehr beträchtliche sein, zumal bei sehr kleinen Alkoholgaben. Dabei ist zu beachten, dass auch bei normalen Tieren Differenzen von einigen Zehntel Graden vorkommen können infolge momentaner Erregungs- oder Ruhezustände; wir haben sie von + 0,05 bis zu — 0,25 gelegentlich beobachtet. So kleine Temperaturunterschiede sprechen also für eine Alkoholwirkung nur dann, wenn sie sich als konstante Mittelwerte ergeben. In den Tabellen bedeutet « Tier frei », dass es nach der Messung etc. an seinen früheren Aufenthaltsort versetzt wurde, dagegen « im Kasten », dass es *eine Stunde* im Kalorimeter verblieb und die Messung natürlich unmittelbar vorher und nachher geschah. Die meisten Werte sind als *Mittel* aus zahlreichen Versuchen berechnet, einzelnen liegen nur ein oder zwei Versuche zu Grunde.

Kaninchen.

(Mittelwerthe aus Versuchen an mehreren Tieren, hauptsächlich wurden zwei Tiere A und B benutzt.)

Körpergewicht im Mittel : voll { A. 2200 gr. B. 1700 gr. nüchtern { A. 1980 gr. B. 1510 gr.

DOSIS	TIER FREI		IM KASTEN	
Null	—	— 0,10°	—	— 0,13°
2 c.c. Alk. Magen .	—	—	+ 0,20°	— 0,30°
1 c.c. » subkutan .	—	— 0,10°	± 0°	— 0,20°
2 c.c. » »	± 0°	— 0,30°	± 0°	— 0,28°
5 c.c. » Magen .	— 0,30°	— 0,70°	— 0,40°	— 0,90°
8 c.c. » »	— 1,00°	— 1,10°	— 1,00°	— 1,30°
10 c.c. » »	— 1,40°	—	—	—
	voll	nüchtern	voll	nüchtern

Hund (klein, mager, lebhaft).

Körpergewicht im Mittel : voll 4000 gr., nüchtern 3800 gr.

DOSIS	TIER FREI		IM KASTEN	
Null	± 0°	— 0,10°	± 0°	— 0,03°
2 c.c. Alk. Magen .	—	—	—	— 0,20°
1 c.c. » subkutan .	± 0°	— 0,10°	± 0°	— 0,27°
2 c.c. » »	+ 0,10°	— 0,50°	—	— 0,65°
5 c.c. » Magen .	— 0,65°	— 0,90°	— 0,50°	— 1,00°
8 c.c. » »	— 0,80°	—	— 0,80°	— 2,15° (1)
10 c.c. » »	— 0,94°	—	— 1,15°	—
	voll	nüchtern	voll	nüchtern

(1) Hier liegt nur *ein* Versuch vor.

Wir bemerken zu diesen Zahlen noch Folgendes :

Das Kalorimeter wirkte zuweilen ein wenig wärmestauend, gewöhnlich wurde jedoch dieses Moment durch die gezwungene Ruhelage ausgeglichen, so dass meist sogar bei dem « Tier im Kasten » die Temperaturabnahme etwas stärker hervortrat.

Die erniedrigende Wirkung des Alkohols auf die Temperatur der Tiere ist bei 1 c.c. subkutan und bis zu 2 c.c innerlich eine sehr unbedeutende, kaum über die normalen Schwankungen hinausgehend; bei 2 c.c. subkutan und von 5 c.c innerlich ab wird sie eine deutliche und verstärkt sich im allgemeinen mit der Dosis. Selbstverständlich gelten diese Zahlen nur für Tiere von entsprechender Grösse. Die Beibringung auf subkutanem Wege ist nach dem Obigem etwas wirksamer. Bei nüchternen Tieren ist der Temperaturabfall nicht unbeträchtlich stärker als bei voll genährten, was sich wohl aus der rascheren Resorption des Alkohols vom leeren Magen aus erklärt.

Wir haben im Obigen nur Werte, die sich auf die Wirkungsdauer *einer Stunde* beziehen, in Betracht gezogen, jedoch wiederholt auch die Messungen in 1/4 stündlichen Intervallen bis zur Dauer von 2 und 3 Stunden fortgesetzt. Dabei zeigte sich, dass die Alkoholwirkung am Ende der ersten 1/4 Stunde nach Beibringung mit dem geringsten, aber deutlich erkennbaren Werte begann. Die Temperaturabnahme ist daher in Tat Alkoholwirkung, sie tritt auch nie nach Einführung indifferenter Lösungen (Kochsalz, Traubenzucker etc.) auf. Die Körpertemperatur erreicht ihren Tiefstand in Mitte bis gegen Ende der zweiten Stunde, um dann meist schon im Verlauf der dritten Stunde zur Norm zurückzukehren, ja dieselbe nicht selten um einige Dezigrade zu übersteigen. Wir lassen ein Beispiel hier folgen :

KANINCHEN, 1900 gr., nüchtern und HUND, 3970 gr., voll; beide « frei »; je 5 c.c Alk. absol. in der Magen :

ZEIT	KANINCHEN	HUND
3/4 Stunde vor Eingabe	39,35°	—
1/2 » » »	—	38,30°
kurz vor der Eingabe	39,40°	38,31°
1/4 Stunde nach Eingabe	—	37,90°
1/2 » » »	38,70°	37,70°
3/4 » » »	—	37,70°
1 » » »	38,50°	37,66°
1 1/2 » » »	38,40°	37,40°
2 3/4 » » »	39,80°	—

Der Alkohol wird also fast unmittelbar nach Beibringung resorbiert, und seine Wirkung macht sich deutlich im Laufe der ersten Stunde bemerkbar. Die dann erhaltenen Werte sind am wenigsten durch Fehlerquellen getrübt und *völlig ausreichend für vergleichende Betrachtung.* In der zweiten Stunde tritt eine gewisse Steigerung der temperaturerniedrigenden Wirkung ein, am Ende der dritten ist sie stets wieder erloschen, d. h. natürlich nur nach den obigen « kleinen » Dosen. Bei den Versuchstieren von der bezeichneten Grösse sind die Dosen von 2 bis 5, höchstens 8 c.c. Alk. absol. (innerlich) die geeignetsten. Kleinere Dosen bleiben wirkungslos, grössere geben zuviel störende Nebenwirkungen, sowohl plötzliche Darm- und Harnentleerungen, als auch Unruhe bis zur Unbändigkeit, oder andererseits tiefen Schlafzustand mit voller Unbeweglichkeit und anderen begleitenden Erscheinungen. Solche Dosen fallen eben nicht mehr unter den Begriff « kleiner » Alkoholmengen.

II. Die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf die Wärmeabgabe.

Wie bereits oben erwähnt, wurde die Messung der Wärmeabgabe mit dem Kalorimeter vorgenommen, das der eine von uns (H.) konstruiert und genau beschrieben hat (1). Das Prinzip bei dem Apparat beruht nicht auf der Messung der kalorischen Ausdehnung von Quecksilber, Wasser oder Luft, sondern die abgegebene Wärme wird direkt auf in 1/100° geteilten Thermometern abgelesen, und zwar am Versuchskasten selbst, worauf nach geschehener Aichung die einfache Umrechnung in Kalorienwerte erfolgen kann. Unsere Versuche geschahen sämmtlich nach der später (2) noch etwas verbesserten Methode, wonach *zwei* völlig gleich beschaffene und gleich grosse Kästen in geringer Entfernung von einander aufgestellt wurden, von denen der leer bleibende mit einem, der das Tier aufnehmende mit *zwei* metastatischen BECKMANN'schen Thermometern (rechts vorn und links hinten) beschickt war. Von den Werten, die die beiden letzteren anzeigten, wurde stets das Mittel genommen und dieses um den Wert korrigiert, den das Thermometer des leeren Kastens anzeigte.

Als Versuchsraum diente ein schmales Zimmer, dessen einziges Fenster genau nach Nord gelegen war. Die Thermometer standen in gleicher Höhe, die beiden Kalorimeter etwa in 10—20 cm. Abstand; bei der sehr vollkommenen Filzisolation der Kästen schien uns die Aufstellung eines Trennungsschirmes überflüssig zu sein. Selbstverständlich blieben

(1) Vgl. HARNACK, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 45, S. 277 ff.
(2) Vgl. HARNACK : Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 49, S. 162 f.

alle drei Thermometer stets gleich tief in die Luftmäntel der Kästen (za. 10 cm.) eingesenkt.

Der Beobachter las, von einem 1 1/2 m. hohen Schirm gedeckt, den Stand der Thermometer in einer Distanz von 5 Metern mit Hilfe eines Stativ-Fernrohres ab. Um auch die Zimmertemperatur kontrollieren zu können, war ein in 1/10° geteiltes Thermometer in gleicher Höhe mit den übrigen frei im Raume aufgehängt.

Wir bezeichnen im Folgenden das mit dem Tier beschickte Kalorimeter als Kasten I, seine beiden Thermometer als a *und* b, *das leere Kalorimeter als Kasten II, sein Thermometer als* c *und das Zimmerthermometer mit* z.

Das Thermometer c gab wohl durch die Nähe des Kastens I meist einen etwas höheren Ausschlag als z, der aber gewöhnlich nur gering war. Jedoch selbst ein geringer Abfall — etwa durch allgemein-abkühlende Witterungseinflüsse — beeinträchtigt die Genauigkeit des Ergebnisses keineswegs. Ist der von c angezeigte Wert positiv, so wird er von dem arithmetischen Mittel aus a und b subtrahiert, im entgegengesetzten Falle dazu addiert.

Die seitlichen Ventilationslöcher in den Doppelwandungen der Kästen blieben stets geöffnet. Wir begnügten uns mit der natürlichen Ventilation, da eine manuell-künstliche, selbst in stets gleichem Zeitabschnitt vorgenommene die Genauigkeit der Resultate eher zu beeinträchtigen als zu fördern geeignet ist. Im Kasten I befand sich eine leichte, nach oben und vorn offene, bewegliche Holzeinlage, die das Tier aufnahm, um direkte Berührung mit der inneren Metallwand auszuschliessen.

Vor dem Versuche wurden jedesmal alle Thermometer bei geöffneten Kästen während 1/2 oder einer Stunde je 2—3 mal auf ihren gleichmässigen Stand geprüft, dann gleich vor und nach dem Einsetzen des Tieres in den Kästen I abgelesen. Die Tiere wurden zuvor gewogen, wiederholt ihre Temperatur gemessen und fast immer auch ihre Puls- und Atmungsfrequenz bestimmt. Ergaben sich in vereinzelten Fällen unerklärliche grössere Schwankungen, so unterblieb der Versuch. Nachdem das Tier seine *Alkoholdosis in entsprechender Verdünnung* erhalten und sogleich auf der Holzunterlage in den Kasten I. geschoben war, wurden sofort beide Kästen geschlossen und nun meist in 1/4 stündlichen Intervallen abgelesen. Die Versuchsdauer betrug je *eine Stunde*, Ausdehnung vereinzelter Versuche auf 1 1/2 bis 2 1/2 Stunden ergab selten noch brauchbare Resultate.

Um die auf den Thermometern abgelesenen Werte in Kalorien umrechnen zu können, musste das Kalorimeter *geaicht* werden, was natürlich jedesmal neu zu geschehen hat, wenn die Thermometer a und b nicht

mehr die gleichen sind oder auch nur nicht genau in dieselben Tiefen des Luftmantels eingeführt werden. Diese Verhältnisse blieben jedoch während aller unserer Versuche die gleichen. Wir wählten diesmal zum Zweck der Aichung das *Verbrennen von Alkohol* aus kleiner Lampe im Kasten I. Alle Versuchskautelen waren genau die gleichen, und es wurde ebenso eine Stunde lang vor Beginn des Versuches auf genaue Einstellung und Stillstand der metastatischen Thermometer geachtet. Eine peinlichst gesäuberte Glaslampe wurde mit einer genügenden Menge reinen 94 proz. Spiritus beschickt, dem gleichen, der bei den Tierversuchen diente (spez. Gew. bei 23°C = 0,8084). Nach Wägung der gefüllten Lampe wurde diese unmittelbar vor dem Kasten I entzündet, sofort auf Holzunterlage hineingestellt und der Kasten geschlossen. Die Ablesung an den Thermometern geschah dann wie sonst bis zum Ende einer Stunde. Für möglichst kleine Flamme muss Sorge getragen werden. Das winzige blaue Flämmchen brannte auf dem glatt mit der Brennöffnung abschneidenden Dochte stets gleichmässig fort ohne besondere Ventilationsmassnahmen. Nach Verlauf der Stunde wurde nach der letzten Ablesung die Lampe entfernt, verlöscht, die Brennöffnung wieder bedeckt, und nach dem Verkühlen die Lampe zurückgewogen. Die Gewichtsdifferenz wurde auf absol. Alkohol umgerechnet und für diesen pro 1,0 gr. der Kalorienwert = 7,00 gesetzt (1 c.c. = 5,56 Kalor.). Von 15 Versuchen mit sehr übereinstimmenden Werten seien zwei Beispiele hier mitgetheilt :

I. Gewicht der Lampe vorher	275,215 gr.
» » » nachher	274,000 gr.
also verbrannt Alkohol 94 %	1,215 gr.
» » » absolut.	1,142 gr.

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
9 1/2	21,10	0,83	—0,03	2,61
9 3/4	Lampe wird brennend eingesetzt.			
	21,00	0,88	0,01	2,70
10 3/4	21,10	3,95	3,13	2,76
1 Stunde	+ 0,10	+ 3,07	+ 3,12	+ 0,06

3,10 — 0,06 = 3,04°C.

Es ergiebt sich :

1,14 gr. = 1,44 c.c. Alkoh. absol. = 7,99 Kalorien.

Temperatursteigerung an den Thermometern = 3,04°.

+ 1° Temperatur also = 2,63 grossen Kalorien.

1 Kalorie = + 0,38° Temperatur der metastatischen Thermometer.

+ 1° Temperatur entspricht 0,375 gr. = 0,473 c.c. verbrannten absol. Alkohols.

1 Kalorie entspricht 0,142 gr. = 0,18 c.c. absol. Alkohols.

1 gr. } absol. Alkoh. entspricht { + 2,67°
1 c.c. } { + 2,11°

1 gr. } absol. Alkoh. entspricht { + 7,00 Kalor.
1 c.c. } { + 5,56 »

II. Gewicht der Lampe vorher	271,890 gr.
» » » nachher	270,540 gr.
also verbrannt Alkohol 94 °/o	1,350 gr.
» » » absolut	1,264 gr.

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/2	18,00	1,00	1,33	1,18
10 3/4	Lampe wird brennend eingesetzt.			
	18,30	1,02	1,36	1,20
11 3/4	18,35	4,69	5,07	1,52
1 Stunde +	0,05 +	3,67 +	3,71 +	0,32

3,69 — 0,32 = 3,37°C.

Es ergibt sich :

1,264 gr. Alkohol absolut = 8,848 Kalor.

Temperatursteigerung an den Thermometern = 3,37°C.

+ 1° Temperatur also = 2,626 grossen Kalor.

1 Kalorie = + 0,38° Temperatur der metastatischen Thermometer.

u. s. w. (wie oben).

Wir erhielten als Mittelwerth aus 15 Versuchen :

1° *Temperatur = 2,63 grossen Kalorien.*

1 *Kalorie = + 0,38° Temperatur.*

Diese Werte wurden also jedesmal zur Umrechnung von abgelesenen Graden in absolute Wärmemengen verwendet.

Es sei hierzu noch bemerkt, dass, wenn der eine von uns (H.) bei früheren Aichungen durch Verbrennen von Olivenöl dén Wert 3.1 Kalor. pro 1°. Temperatur gefunden hat, sich die Differenz zunächst dadurch erklärt, dass damals der Kasten I nicht mit den gleichen Thermometern (a und b) beschickt war. Es ist übrigens wohl anzunehmen, dass zu einer genauen Aichung die Oelverbrennung der des Alkohols vorzuziehen ist, da letzterer flüchtig ist und leicht unvollständig verbrennt. Beim Oeffnen des Kastens machte sich der Aldehydgeruch intensiv bemerkbar. Unser diesmaliger Wert ist daher jedesfalls etwas zu klein, worauf es jedoch für unseren Zweck nicht wesentlich ankommt, da wir nicht genaue absolute Werte ermitteln wollen, sondern es stets nur mit Vergleichswerten, also mit relativen Zahlen zu tun haben.

Wir geben nun im Folgenden aus unseren zahlreichen Kalorimeterversuchen an Tieren einige Beispiele :

KANINCHEN A., Gewicht voll za. 2200 gr., nüchtern za. 2000 gr.

NORMALVERSUCH, Tier nüchtern seit 24 Stunden, 2050 gr.

Zeit	Rektaltemper.	Puls	Respiration
10 1/2	38,75	190	128
11 1/2	38,50	200	120
	— 0,25°		

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/4	20,80	0,65	0,97	2,16
10 1/2	Tier eingesetzt.			
	20,80	0,71	1,02	2,21
11	20,85	1,62	1,93	2,37
11 1/2	20,90	2,45	2,72	2,41
1 Stunde	+ 0,10	+ 1,74	+ 1,70	+ 0,20

1,72 — 0,20 = 1,52° = 4,00 Kalor. pro Stunde.

Dosis : 5 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, Gewicht 1940 gr.

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 3/4	20,75	0,98	1,28	2,38
11	Tier eingesetzt.			
	20,75	1,02	1,35	2,45
12	21,40	3,15	3,43	2,84
1 Stunde	+ 0,65	+ 2,13	+ 2,08	+ 0,39

2,11 — 0,39 = 1,72° = 4.52 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,70°.

Dosis 8 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, Gewicht 2140 gr.

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10	18,75	0,51	0.86	0,51
10 1/2	Tier eingesetzt.			
	18,80	0,55	0,89	0,57
11 1/2	18,90	2,52	2,93	0,73
1 Stunde	+ 0,10	+ 1,97	+ 2,04	+ 0,16

2,00 — 0,16 = 1,84° = 4,84 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde : — 1,3°.

Tier schon im Kasten schläfrig, nach Herausnahme dringt deutlich Spiritus-Geruch aus dem Kasten, in welchem das Tier auch reichlich Hungerkot entleert hat. Tier stark berauscht, macht ungeschickte Bewegungen. Starke Darmperistaltik. Ohren anfangs warm, kühlen sich bald ab, und es tritt überhaupt an der freien Luft rasch Erholung ein.

Dosis 2 c.c. Alkoh. absol. subkutan, Tier nüchtern, Gewicht 1930 gr.
Beobachtung im Kalorimeter:

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/2	19,10	0,74	1,08	0,71
10 3/4	Tier eingesetzt.			
	19,15	0,80	1,14	0,83
11 3/4	19,45	2,82	3,10	1,08
1 Stunde	+ 0,30	+ 2,02	+ 1,96	+ 0,25

1,99 — 0,25 = 1,74° = 4,58 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde + 0,05°. — Tier nach dem Versuch völlig munter, nur die Ohren noch warm.

KANINCHEN B., Gewicht voll 1700 gr., nüchtern za. 1500 gr.
NORMALVERSUCH, Tier nüchtern, Gewicht 1530 gr.
Beobachtung im Kalorimeter:

ZEIT	z°	a°	b°	c°
3	21,90	0,37	0,37	1,29
3 1/4	Tier eingesetzt.			
	21,90	0,38	0.38	1,30
4 1/4	12,90	1,62	+ 1,54	1,43
1 Stunde	± 0	+ 1,24	+ 1,16	+ 0,13

1,20 — 0,13 = 1,07° = 2,81 Kalor. pro Stunde

Rektaltemperatur während der Stunde + 0,30°.

Dosis 2 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, 1490 gr.
Beobachtung im Kalorimeter:

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5 1/4	24,30	1,62	1,40	2,56
6	Tier eingesetzt.			
	24,20	1,59	1,37	2,61
7	24,20	2,74	2,62	2,64
1 Stnnde	± 0	+ 1,15	+ 1,25	+ 0,03

1,20 — 0,03 = 1,17° = 3,07 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde + 0,80° (unerklärt).

Dosis 5 c.c. Alk. abs. innerlich, Tier nicht ganz nüchtern, Gewicht 1632 gr.
Beobachtung im Kalorimeter:

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10	21,00	— 0,07	1,36	2,51
10 1/4	Tier eingesetzt.			
	21,00	— 0,02	1,41	2,56
11 1/4	21,40	+ 1,54	2,97	2,82
1 Stunde	+ 0.40	+ 1,56	+ 1,56	+ 0,26

1,56 — 0,26 = 1,30° = 3,42 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,40°.

Dosis 8 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, Gewicht 1512 gr.
Beobachtung am Kalorimeter:

ZEIT	z°	a°	b°	c°
9 1/2	23,30	0,34	0,10	1,35
10	Tier eingesetzt.			
	23,20	0,40	0,16	1,42
11	23,50	2,17	1,85	1,75
1 Stunde +	0,30 +	1,77 +	1,69 +	0,33

1,73 — 0,33 = 1,40° = 3,68 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,60°.

Hund, Gewicht voll za. 4000 gr., nüchtern za. 3600 gr.
Normalversuch, Tier nüchtern, 3530 gr.
Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/4	19,30	1,32	1,32	1,33
10 3/4	Tier eingesetzt.			
	19,40	1,39	1,40	1,43
11 3/4	19,50	4,44	4,65	1,76
1 Stunde +	0,10 +	3,05 +	3,25 +	0,33

3,15 — 0,33 = 2,82° = 7,42 Kalor. pro Stunde

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,2°.

Dosis 5 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, 3550 gr.
Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/4	19,30	0,94	1,30	0,88
10 1/2	Tier eingesetzt.			
	19,30	0,95	1,32	1,05
11 1/2	19,60	3,99	4,44	1,23
1 Stunde +	0,30 +	3,04 +	3,12 +	0,18

3,08 — 0,18 = 2,90° = 7,63 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,9°.

Dosis 10 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier voll, 4000 gr.
Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
9 1/4	17,90	0,37	0,74	0,52
9 3/4	Tier eingesetzt.			
	18,00	0,46	0,83	0,61
10 3/4	18,00	4,49	5,05	0,82
1 Stunde ±	0 +	4,03 +	4,22 +	0,21

4,13 — 0,21 = 3,82° = 10,05 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 1,15°C. — Tier schläfrig,

wimmerte beständig, liess Urin; nach dem Herausnehmen starkes Taumeln, Kot und Urin entleert. Völlige Erholung binnen 3—4 Stunden.

NORMALVERSUCH, Tier nüchtern, 3400 gr. — Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5	21,50	0,48	0,40	1,04
5 1/4	Tier eingesetzt.			
	21,70	0,27	0,21	0,97
6 1/4	21,80	2,94	2,78	1,19
1 Stunde +	0,10 +	2,67 +	2,57 +	0,22

2,62 — 0,22 = 2,40° = 6,31 Kalor. pro Stunde

Rektaltemperatur während der Stunde + 0,10°.

Dosis 2 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, 3480 gr.
Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
3 1/2	20,40	0,73	1,06	3,81
3 3/4	Tier eingesetzt.			
	20,40	0,76	1,07	3,83
4 3/4	20,50	3,43	3,68	3,87
1 Stunde +	0,10 +	2,67 +	2,61 +	0,04

2,64 — 0,04 = 2,60° = 6,83 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,20°.

Dosis 5 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, 3450 gr.
Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5 1/4	21,00	1,35	1,65	4,02
5 1/2	Tier eingesetzt.			
	21,00	1,23	1,53	3,99
6 1/2	21,00	4,12	4,42	4,14
1 Stunde ±	0 +	2,89 +	2,89 +	0,15

2,89 — 0,15 = 2,74° = 7,21 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 1,00°.

Dosis 8 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier voll, 3950 gr.
Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5	24,60	1,90	1,69	2,95
5 1/2	Tier eingesetzt.			
	24,60	1,94	1,72	2,98
6 1/2	24,70	5,97	5,85	3,19
1 Stunde +	0,10 +	4,03 +	4,13 +	0,21

4,08 — 0,21 = 3,87° = 10,18 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,7°.

Dosis 2 c.c. Alkoh. absol. subkutan, Tier nüchtern, 3480 gr.
Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5	20,70	1,54	1,00	3,89
5 1/2	Tier eingesetzt.			
	20,70	1,34	0,95	3,87
6 1/2	20,70	3,95	3,58	3,96
1 Stunde ±	0	+ 2,61	+ 2,63	+ 0,09

2,62 — 0,09 = 2,53° = 6,65 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,40°.

Das oben Mitgeteilte entspricht nur einer kleinen Auswahl einiger Versuchsreihen, die indess genügen dürfte. Wir geben nun im Folgenden eine Tabelle der Mittelwerte aus sämmtlichen Versuchen, woraus sich die Verhältnisse der Wärmeabgabe pro Versuchstunde für Kaninchen und Hund bei verschiedenen Alkoholgaben ersehen lassen.

Wärmeabgabe beim Kaninchen.

DOSIS ALKOH. ABS.	NÜCHTERN			VOLL		
	Thermometer°	Kalorien pro Stunde	°/o +	Thermometer°	Kalorien pro Stunde	°/o +
Null	1,52	4,00	—	1,64	4,31	—
2 c.c. Magen .	—	—	—	1,73	4,55	5,5 °/o
5 c.c. » .	1,72	4,52	13,3 °/o	2,01	5,29	22,5 °/o
8 c.c. » .	1,84	4,84	21,1 °/o	1,95	5,13	19,0 °/o
2 c.c. subkutan .	1,74	4,58	14,5 °/o	1,74	4,58	6,1 °/o
Null	1,07	2,81	—			
2 c.c. Magen .	1,17	3,08	9,3 °/o			
5 c.c. » .	1,30	3,42	21,5 °/o			
8 c.c. » .	1,40	3,68	30,8 °/o			

Wärmeabgabe beim Hunde.

DOSIS ALKOH. ABS.	NÜCHTERN			VOLL		
	Thermometer°	Kalorien pro Stunde	°/o +	Thermometer°	Kalorien pro Stunde	°/o +
Null	2,95	7,76	—	2,98	7,84	—
5 c.c. Magen .	3,43	9,02	16,2 °/o	3,44	9,05	15,4 °/o
8 c.c. » .	3,48	9,15	17,8 °/o	3 87	10,14	29,7 °/o
10 c.c. » .	—	—	—	3,82	10,05	28,2 °/o
Null	2,40	6,31	—			
2 c.c. Magen .	2,60	6,84	8,3 °/o			
5 c.c. » .	2,74	7,21	14,2 °/o			

Aus diesen Zusamenstellungen ergiebt sich mit vollster Sicherheit, dass *bereits kleine Alkoholdosen die Wärmeabgabe steigern*, und zwar ganz konstant und in einer gewissen Proportionalität zur Höhe der Dosis. Das Verhältnis ist etwa bei den Dosen 0 : 2 : 5 : 8 wie 100 : 108 : 117 : 124. Die Wirkung ist beim nüchternen Tier ein wenig schwächer, bei subkutaner Beibringung relativ etwas stärker.

Natürlich fehlt es nicht ganz an individuellen Schwankungen, die bei solchen Versuchen nie ausbleiben, aber das Gesammtergebnis nicht wesentlich beeinflussen, sofern die Versuche mit möglichst grosser Genauigkeit und unter Beobachtung aller Kautelen angestellt werden. Das relativ so einfach konstruierte Kalorimeter hat sich wieder vorzüglich bewährt. Am genauesten stimmen die Versuche bei mittleren Dosen (5 c.c.), bei grösseren treten leicht Fehlerquellen ein, die das Resultat zwar nicht qualitativ, aber doch quantativ zu trüben im Stande sind. Bei kleinen Dosen (2 c.c.) ist die Wirkung schwach, aber deutlich. Die bezügliche Wirkung des Alkohols beginnt sehr bald nach der Beibringung : sie zeigt sich, wenngleich zögernd, schon in der ersten 1/4 bis 1/2 Stunde, steigert sich dann und erreicht etwa am Ende der 1. bis Mitte der 2. Stunde ihren Höhepunkt, um im Laufe der folgenden Stunde wieder zu schwinden. Die Abnahme der Körpertemperatur verläuft mit ihr annähernd parallel und ist jedenfalls hauptsächlich durch sie bedingt.

Diese Steigerung der Wärmeabgabe ist unzweifelhaft eine ganz selbständige und primäre Wirkung kleiner und mittlerer Alkoholgaben. Sie kann nur, wie bei den temperaturerniedrigenden Krampfgiften, auf einer Dilatation der Hautgefässe beruhen, was sich ja auch objektiv wahrnehmen lässt. Die Ursache ist augenscheinlich eine Reizung der gefässerweiternden Hautnerven von ihren Centren aus, wobei wieder die Frage aufgeworfen werden kann, ob der Alkohol diese Zentren direkt oder reflektorisch erregt. Ersteres halten wir für wahrscheinlicher, da die Wirkung parallel der Resorption des Alkohols steigt und bei subkutaner Beibringung desselben eher stärker als schwächer ist. Käme sie lediglich durch einen Reflex vom Magen aus zu Stande, so wäre es seltsam, dass sie sich nur auf die Gefässnerven der Haut erstreckte, und ausserdem würde sie dann bei einem so rasch aus dem Magen verschwindenden Agens, wie es der Alkohol ist, wohl nur eine schnell vorübergehende sein.

Die Haut wird also durch die Wirkung kleiner und mittlerer Alkoholdosen blutreicher und objektiv wärmer, auch beim Menschen bekanntlich, z. B. nach dem Genuss eines Schnapses. Das dann sehr bald auf der Körperoberfläche eintretende Wärmegefühl, welches die gleichzeitige Herabsetzung des

Innentemperatur vollständig ignoriert, ist also nicht, wie man früher oft annahm, auf eine Empfindungslähmung, eine Kontrastempfindung zurückzuführen, sondern objektiv durchaus begründet. Diese selbständige und und primäre Wirkung des Alkohols kann im gewöhnlichen Leben von hohem Werte und von grossem Nutzen sein. Allerdings pflegt sie nicht sehr lange anzudauern und kann bei Uebertreibung des Alkoholgenusses bis zur Empfindungslähmung und Bewusstlosigkeit die Gefahr des Erfrierungstodes erhöhen *Es ist der Alkoholwirkung eigentümlich, dass ihr Nutzen für den Menschen fast auf jedem einzelnen Punkte durch Uebertreibung zur Quelle einer Gefahr wird.*

III. Die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf die Wärmeproduktion.

Zwei Fragen sind es, deren Beantwortung von wesentlichem Interesse ist, nämlich 1., wie wirkt der Alkohol auf die Wärmeproduktion im Körper? und 2., wieviel trägt die Verbrennung des Alkohols selbst zu dieser Wärmeproduktion bei?

Wie wir schon im Eingang erwähnten, nimmt SINGER ohne weiteres und ohne einen Beweis dafür zu liefern, eine Steigerung der Wärmeproduktion während der Alkoholwirkung an. Er stützt sich dabei auf die vermehrte Sauerstoffzufuhr, übersieht aber, dass fast alle Autoren, die entsprechende Versuche angestellt haben, eine Abnahme der Kohlensäureausscheidung konstatierten. SINGER meint, der Körper produziere mehr Wärme, um den durch die gesteigerte Wärmeabgabe erlittenen Verlust zu decken. Aber er deckt ihn ja gar nicht, und SINGER übersieht ferner die gleichzeitige Temperaturabnahme. Wenn bei gesteigerter Wärmeabgabe die Temperatur sinkt, so liegt doch eigentlich schon a priori kein Grund vor, auf eine gesteigerte Wärmeproduktion zu schliessen! Es wäre denn, dass die Steigerung der Wärmeabgabe viel bedeutender ist als es der Temperaturabnahme entspricht, was jedoch, wie wir sehen werden, nicht der Fall zu sein braucht.

Um darüber ins Klare zu kommen, sind genaue quantitative Berechnungen erforderlich nach der von uns eingangs bereits angegebenen Formel :

$$Wp = Wa - Xt$$

wenn mit Wp die Wärmeproduktion (in der Zeiteinheit und in Kalorien), mit Wa die Wärmeabgabe (desgl.), mit Xt aber der der absoluten Temperaturabnahme (in der gleichen Zeit), dem Körpergewicht und der spezifischen Wärme des Tierleibes reziproke Kalorienwert bezeichnet wird. Die Grösse Wa ergibt sich aus den obigen Versuchen (pro Stunde);

um Xt zu berechnen, müssen wir aus denselben Versuchen das Körpergewicht und die absolute Temperaturabnahme (in der gleichen Stunde) kennen, indem wir die spezifische Wärme des Tieres nach dem Vorgang anderer Forscher = 0,83 setzen.

Wir geben in den folgenden Tabellen aus den nämlichen Versuchen, die wir oben detaillirt mitgeteilt haben, die gefundenen Werte für die Wärmeabgabe (absolut und in Prozenten gegen die Norm jeder Versuchsreihe), sowie die berechneten Werte für die Wärmeproduktion (desgleichen) wieder.

Kaninchen.

DOSIS ALK. ABS.	Wärmeabgabe in Kalorien	°/o	Wärmeproduktion in Kalorien	°/o
Null	4,00	—	3,58	—
5 c.c. Magen	4,52	+ 13 °/o	3,36	— 6,2 °/o
8 c.c. » .	4,84	+ 21 °/o	2,68	— 25,2 °/o
2 c.c. subkutan	4,58	+ 14,5 °/o	4,65	+ 30 °/o *
Null	2,81	—	3,19	—
2 c.c. Magen .	3,07	+ 9,3 °/o	4,06	+ 27 °/o *
5 c.c. » .	3,42	+ 21,6 °/o	2,88	— 9,7 °/o
8 c.c. » .	3,68	+ 30,9 °/o	3,18	— 0,4 °/o

Hund.

DOSIS ALK. ABS.	Wärmeabgabe in Kalorien	°/o	Wärmeproduktion in Kalorien	°/o
Null	7,42	—	6,83	—
5 c.c. Magen .	7,63	+ 2,8 °/o	5,98	— 12,5 °/o
10 c.c. » .	10,05	+ 35,4 °/o	6,23	— 8,8 °/o
Null	6,31	—	6,03	—
2 c.c. Magen .	6.83	+ 8,2 °/o	6,27	+ 3,9 °/o
5 c.c. » .	7,21	+ 14,3 °/o	4,38	— 27,4 °/o
8 c.c. » .	10,18	+ 61 °/o	8,20	+ 36 °/o
2 c.c. subkutan	6,65	+ 5,4 °/o	5,52	— 8,5 °/o

Aus dieser Uebersicht ergiebt sich, dass *in der Alkoholwirkung die Wärmeproduktion fast ebenso konstant gegen die Norm erniedrigt, als die Wärmeabgabe gesteigert ist.* Von den wenigen Versuchen, in denen die erstere gesteigert ist, sind die zwei mit je 2 c.c. Alkohol von vorneherein auszuscheiden, weil hier während der Beobachtungsstunde die Körpertemperatur des Tieres aus unbekannter Ursache ein wenig anstieg. Ueberhaupt ist die Wirkung des Alkohols auf die Wärmeproduktion bei ganz kleinen

Dosen (2 c.c.) noch unsicher und unbedeutend, bei mittleren dagegen (5 c.c.) durchaus konstant und nicht unerheblich (Herabsetzung bis zu mehr als 20 %!). Dass bei grösseren Dosen (8 c.c.) die Wirkung wieder schwächer wird und in einem Falle sogar in's Gegenteil umschlägt, das erscheint begreiflich, wenn man erwägt, dass durch die Verbrennung absolut grösserer Alkoholmengen pro Stunde der Ausfall wieder gedeckt, ja mehr als gedeckt werden kann. Es muss im Auge behalten werden, dass alle die obigen Werte sich nur auf die erste Stunde der Alkoholwirkung beziehen. Dass nach dem Abklingen der Wirkung eine gewisse Steigerung der Wärmeproduktion eintritt, darf als wahrscheinlich bezeichnet werden, da doch die Körpertemperatur wieder auf die Norm erhöht werden muss.

Im Mittel aus allen unseren Versuchen hat sich eine durchaus nicht unbeträchtliche *Herabsetzung der Wärmeproduktion* ergeben, die sich bei 5 c.c. Alkohol auf 20 Prozent und darüber beziffern kann. Diese Wirkung, für grössere Alkoholdosen schon längst bekannt, ist also bereits für kleinere Gaben charakteristisch, und damit fällt die Prämisse, auf die SINGER seine Schlussfolgerung (2.) gegründet hat. Die Tatsache stimmt mit der von zahlreichen Autoren beobachteten Verringerung der Kohlensäureausscheidung vollkommen überein.

Es fragt sich nun zunächst, auf welche Weise der Alkohol diese Herabsetzung der gesammten Wärmeproduktion zu Stande bringt, eine nicht leicht zu beantwortende Frage. Wenn bei gesteigerter Wärmeabgabe zugleich die Wärmebildung im Körper absolut (nicht bloss relativ!) vermindert ist, so liegt die Annahme nahe, dass die Regulation irgend wo gestört sei. Nun könnte man glauben, die Herabsetzung der Wärmebildung sei erst Folge der Abkühlung, der Temperaturabnahme. Das ist aber nicht wohl anzunehmen. Man kann bei der quantitativen Berechnung nämlich auch den Spiess umdrehen und fragen : ist die Steigerung der Wärmeabgabe so erheblich, dass sie allein den Abfall der Temperatur deckt? Berechnet man das, so ergibt sich, dass die Frage im allgemeinen zu zu verneinen ist, dass bei der Temperaturerniedrigung vielmehr die Steigerung der Wärmeabgabe und die Herabsetzung der Wärmeproduktion zusammenwirken. Dann kann die letztere nicht erst Folge der Abkühlung sein, deren Mitursache sie ist.

Es könnte sich aber handeln entweder um eine Wirkung des Alkohols auf Nervenzentren, oder um eine Folge veränderter Blutverteilung oder endlich um eine Gewebs-, direkte Zellwirkung des Alkohols. Diese Frage ist vorläufig nicht zu entscheiden. Wenn der Alkohol auf hypothetische Thermozentren wirkt, so könnte es sich hier wohl nur um eine lähmende

Wirkung handeln. Was die Blutverteilung betrifft, so ist zu beachten, dass nicht nur die Haut, sondern auch ein Teil der inneren Körperoberfläche (Magen etc.) blutreicher wird, also das Körperinnere blutärmer, so dass den Geweben weniger und dazu noch kühleres Blut zugeführt wird. Was endlich die Protoplasmawirkung des Alkohols anlangt, so fragt sich nur, ob sie bereits in solchen Dosen sich hinlänglich geltend macht; auch an vorübergehende Veränderungen im Blute selbst könnte man denken.

Jedenfalls *spart* also in der Alkoholwirkung der Körper an seinem gewohnten Brennmaterial, aber diese Sparung geht sicherlich noch viel weiter. Es erhebt sich nämlich die zweite Frage: *welches Quantum Alkohol* (absolut und als Bruchteil der eingeführten Dosis) *muss während der Wirkungsstunde verbrennen, um die vom Körper innerhalb der Stunde produzierten Kalorien gerade zu decken?* Vollständig verbrennend liefert 1 gr. Alkohol absolut. etwa 7 grosse Kalorien, 1 c.c. etwa 5,6 Kalorien. Demnach ist die Berechnung einfach auszuführen und die obige Frage leicht zu beantworten.

Wenn ein *Kaninchen,* das 5 c.c. Alkoh. absol. bekommen hat, in der ersten Stunde der Alkoholwirkung etwa 3 Kalorien produziert, so entspricht das der vollständigen Verbrennung von etwa 5/9 c.c. Alkohol, also etwa *1/9 der Alkoholgabe.* Hat es nur 2 c.c. Alkoh. absol. erhalten, so müsste ein reichliches *Viertel der Alkoholgabe* in der Stunde verbrennen, um die gesammte Wärmeproduktion zu decken.

Produziert ein *Hund* von 4000 gr., der 5 c.c. Alkoh. absol. bekommen hat, in der ersten Stunde der Wirkung za. 6 Kalorien, so entspricht dies der Verbrennung von stark 1 c.c. Alkohol, also *1/5 der gesammten Alkoholgabe.* Hat er nur 2 c.c. Alkohol absol. erhalten, so müsste *die Hälfte der Alkoholgabe* in der Stunde verbrennen, um die gesammte Wärmeproduktion zu decken.

Nun lässt sich leider nicht feststellen, ein wie grosser Bruchtheil der Alkoholgabe in der ersten Stunde verbrennt; dass überhaupt ein Teil bereits verbrennt, unterliegt keinem Zweifel, da schon in der dritten Stunde die Wirkung gänzlich zu schwinden pflegt. Jedenfalls ist der Schluss unbestreitbar, dass *die Verbrennung kleiner und mittlerer Alkoholdosen in Körper hinreicht, um für einige Stunden die gesammte Wärmeproduktion des Tieres zu decken. Das Tier spart also während dieser Stunden sein normales Brennmaterial zum grössten Teile oder gänzlich.*

Etwas anders, aber im Ganzen doch sehr ähnlich gestalten sich die Verhältnisse, wenn man dem *nüchternen Tiere* zugleich mit dem Alkohol einen relativ leicht verbrennbaren Nährstoff, nämlich *Traubenzucker* beibringt. Auch in dieser Richtung haben wir eine beträchtliche Anzahl von

Versuchen angestellt, aus denen wir im Folgenden einige Werte für die gefundene Wärmeabgabe und die berechnete Wärmeproduktion mitteilen. An Traubenzucker benutzten wir ein Quantum, dessen Verbrennungswert = dem von 5 c.c. Alkoh. absol. (= 7 1/2 gr. Traubenzucker) und = dem von 2 c c. Alkoh. absol. (= 3 gr. Traubenzucker). Die Werte beziehen sich wieder sämmtlich auf die *erste Versuchsstunde*.

Kaninchen.

DOSIS	Temperatur-abnahme	Wärmeabgabe in Kalorien	Wärmeproduktion in Kalorien
Null	—	3,13	3,13
7,5 gr. T. Z. *allein* Magen	—	3,31	3,51
7,5 gr. T. Z. + 5 c.c. Alkoh. abs. *zugleich* Magen	— 0,7°	3,47	2,46

Hund.

DOSIS	Temperatur-abnahme	Wärmeabgabe in Kalorien	Wärmeproduktion in Kalorien
Null	—	6,31	6,03
7,5 gr. T. Z. *allein* Magen	—	7,13	6,70
7,5 gr. T. Z. + 5 c.c. Alk. abs. *zugleich* Magen	— 0,65°	8,99	7,10
7,5 gr. T. Z. *allein* Magen	—	7,10	7,10
7,5 gr. T. Z. + 1/2 Stunde *zuvor* 5 cc. Alk. abs.	— 1,00°	7,55	4,71
3 gr. T. Z. *allein* subkutan	—	7,50	6,61
3 gr. T. Z + 5 c.c. Alk. abs. *zugleich* subkutan	— 0,4°	8,15	7,03

Die Wirkung des Alkohols macht sich also trotz des Traubenzuckers geltend : die Erhöhung der Wärmeabgabe, die Erniedrigung der Körpertemperatur und in einigen Fällen sehr deutlich auch die Herabsetzung der Wärmeproduktion. Es wird für den letzteren Effekt auch namentlich darauf ankommen, wie rasch im einzelnen Falle der Traubenzucker neben dem Alkohol resorbiert und verbrannt wird. Wir behaupten natürlich nicht, dass neben dem Alkohol nicht auch normales Brennmaterial im Körper verbrannt werden kann.

Diese das « physiologische » Brennmaterial ersetzende und sparende Wirkung des Alkohols, die wohl ohne Bedenken auch auf den Menschen übertragen werden kann, ist sicherlich eine der wichtigsten und nützlichsten Wirkungen kleiner Alkoholdosen. Kein anderes Genussmittel besitzt diesen Effekt wie der Alkohol, der dadurch zugleich zum Nährstoff wird.

Von dem *Alkohol als Sparmittel* ist schon oft und viel die Rede gewesen; was aber haben die unversöhnlichen Alkoholgegner aus dieser wertvollen Eigenschaft gemacht? Sie meinen, der Alkohol sei ein überflüssiges

« Nahrungsmittel » für Gesunde, da ja Zucker und Stärke, aus denen Alkohol bereitet wird, einen weit grösseren (?) respiratorischen Nährwert besässen. Auch HELENIUS(1) teilt die Ansicht, es sei unvernünftig, in alkoholischen Getränken eine « respiratorische » Nahrung zu suchen, da wir ja in unseren allergewöhnlichsten Nahrungsmitteln Kohlehydrate genug und in einer viel wohlfeileren und ungefährlicheren Form besässen. Letzteres ist freilich unbestreitbar, aber doch ist dieser Satz ebenso naiv als unphysiologisch gedacht. Es ist sehr leicht gesagt: nimm' lieber Brot, Zucker etc. als Alkohol, aber wie, wenn man letzteren hat und erstere sich zur Zeit nicht beschaffen kann?!

Derartige Verhältnisse kommen doch im praktischen Leben oft genug vor, wir brauchen nur an den Krieg, an Wanderungen und dergleichen zu denken. Es ist doch in hohem Grade wertvoll, dass es ein Mittel gibt, wodurch sich der Mensch bei zeitweiliger Entbehrung der Nahrungsmittel eine immerhin genügende Wärmeproduktion unter Sparung der Körperbestandteile für einige Stunden beschaffen kann, zumal Wärme zugleich Kraft und Arbeit bedeutet. Es kann eben ungemein wichtig sein, dem Körper über einige Stunden, in denen er der Nahrung entbehren und zugleich noch besondere Leistungen prästieren muss, hinwegzuhelfen. Von anderen Alkoholwirkungen, die zum Teil gleichgültig, zum Teil recht nützlich sein können, sehen wir dabei ganz ab.

Aber noch ein *zweites Moment* ist zu betonen: der Alkohol besitzt die für besondere Verhältnisse unschätzbare Eigenschaft, dass er *sofort aus dem Magen* und *ohne vorhergehende zeitraubende Verdauung* resorbiert wird und nun durch die Verbrennung Wärme liefert. Das lässt sich selbst durch Zucker so schnell nicht erreichen. Ein *gewohnheitsgemässes Nahrungsmittel* soll natürlich der Alkohol nicht sein und braucht er nicht zu sein, dass er aber « die normale Entwicklung der kinetischen Energie aus den wirklichen Nahrungsmitteln verhindert » (HUEPPE), braucht man ihm nicht zum Vorwurf zu machen. Die Ansicht, der Alkohol sei ein « Brennstoff ohne Nährwert », schliesst eine contradictio in adjecto ein; jedenfalls ist er nicht unter allen Umständen ein Brennstoff ohne Wert. Es versteht sich von selbst, dass wir bei alledem nur an die Wirkung « kleiner » Dosen denken.

Die Behauptung, der Alkohol sei unter allen Umständen ein Gift, ist unlogisch, da überhaupt keine Substanz als solche ein Gift ist, der Giftbegriff ebenso von der Quantität wie von der Qualität des Stoffes abhängig ist. Einen blossen Nährstoff kann man allerdings den Alkohol nicht

(1) HELENIUS: *Die Alkoholfrage*. Jena, 1903, S. 41.

nennen. Die Alkoholgegner glauben freilich aus jeder Einzelwirkung des Alkohols eine unter allen Umständen schädliche Wirkung deduzieren zu können, unter geflissentlicher Verkennung der wertvollen und nützlichen Eigenschaften dieser so einzigartigen Substanz. So sagt z. B. HELENIUS(1), der die Erweiterung der Hautgefässe durch den Alkohol als eine Lähmungserscheinung(?) deutet : « die vermeintlich wärmende Eigenschaft des Alkohols ist ebenfalls nur ein Selbstbetrug. » Das ist aber insofern unrichtig, als dem erhöhten Wärmegefühl wirklich eine objektive Erwärmung der Haut zu Grunde liegt, und richtig nur insofern, als die Empfindung die gleichzeitige geringe Erniedrigung der Temperatur im Inneren des Körpers völlig ignoriert. Dieser « Selbstbetrug » kann aber, wie schon oben betont, in gewissen Lebenslagen dem Menschen nicht nur angenehm, sondern auch recht nützlich sein. Der Alkohol ist eben in erster Linie *Genussmittel,* und von einem solchen erwartet man vor allem angenehme und befriedigende Wirkungen. Dass das Angenehme stets schädlich sei, wäre eine ungeheuerliche Vorstellung; dass es schaden kann, ist leider nicht zu leugnen.

Gegenüber der trotz der Alkoholverbrennung verringerten Wärmeproduktion und Kohlensäureausscheidung erscheint die *gesteigerte Sauerstoffaufnahme* in der Alkoholwirkung als ein *Paradoxon,* ebenso wie die gesteigerte Atmungsgrösse überhaupt Der Körper braucht weniger Sauerstoff und nimmt mehr auf: entweder es handelt sich um eine reine Luxusaufnahme oder der mehr aufgenommene und weniger verbrauchte Sauerstoff wird irgendwie aufgespeichert, woraus man auch eher eine nützliche als eine schädliche Wirkung kleiner Alkoholdosen ableiten könnte, zumal der Körper nach dem Aufhören der Wirkung wohl in der Tat mehr Sauerstoft braucht, schon um seine Temperatur wieder auf die Norm zu bringen. HELENIUS(2) meint, der Alkohol verbrauche zu seiner Verbrennung den verfügbaren Sauerstoff, dessen er die Zellen beraube; da er nun zugleich den roten Blutkörperchen schadet, ihre Sauerstoffaufnahme erschwerend, so entsteht Sauerstoffhunger, der zu dem Bestreben mehr Luft zu atmen führt. Diese Auffassung ist in ihrem ersten Teile eine unklare; denn wenn die gesammte Wärmeproduktion verringert ist, so wird den Zellen nicht mehr, sondern weniger Sauerstoff geraubt, als es normaler Weise der Fall ist. In ihrem zweiten Teile ist die Auffassung aber doch noch nicht

(1) HELENIUS: l. c., S. 49.

(2) HELENIUS: l. c., S. 46. — BINZ, der wirklich in der gemässigsten Weise Lobredner des Alkohols ist, wird deswegen von HELENIUS natürlich getadelt!



genügend gestützt, und es ist keineswegs ausgeschlossen, dass die Erregung des Respirationszentrums eine selbständige und primäre Wirkung des Alkohols bildet (BINZ), ebenso wie die Erregung der Zentren für die Dilatatoren der Hautgefässe.

Für die *Eigenart der Alkoholwirkung* mässigen Grades sind solche *scheinbar paradoxe* Wirkungen, das gleichzeitige Zusammentreffen erregender und lähmender Wirkungen, jedenfalls in hohem Grade charakteristisch, und gerade der *Nutzen des Alkohols als Genussmittel* ist wohl durch diese Eigentümlichkeit hauptsächlich bedingt(1). Man kann eine ganze Anzahl von solchen scheinbaren Widersprüchen in der Alkoholwirkung namhaft machen. Die Wärmeabgabe wird gesteigert, die Wärmeproduktion zugleich verringert; die Atmungsgrösse wird erhöht, die Empfindlichkeit des Atmungszentrums für den Kohlensäurereiz nicht gesteigert; die Sauerstoffaufnahme steigt, die Kohlensäureausscheidung nimmt ab; das Herz wird angeregt und selbst der Blutdruck etwas erhöht, die Gefässe erfahren eine Neigung zur Dilatation; die motorischen Funktionen werden anfangs erregt, die sensiblen geschwächt; gewisse psychische Funktionen werden belebt und zugleich Hemmungen auf seelischem Gebiete beseitigt.

Das Alles liefert natürlich einen Beweis für mancherlei « Störungen », die der Alkohol in den Körperfunktionen veranlasst, aber solche Störungen mässigen Grades brauchen durchaus nicht immer schädigend zu wirken. Es kommen im Leben auch anderweitige Störungen in dem gewohnten Gleichmass der physiologischen Tätigkeiten vor, z. B. durch ungewohnte Muskelanstrengungen, mehrstündige Märsche und dergleichen, und solche können auch je nach Umständen in dem einen Fälle sehr nützlich, in dem anderen recht schädlich sein.

Das Ergebnis der pharmakologischen Forschung über die Alkoholwirkung gibt somit durchaus keine Grundlage ab, den Alkohol als Genussmittel unter allen Umständen zu verwerfen, es lehrt vielmehr den vielfältigen Nutzen dieses Genussmittels recht erkennen und würdigen.

Zum Schlusse fassen wir die Ergebnisse unserer Experimentaluntersuchung in folgenden Sätzen zusammen :

1. *Der Alkohol erzeugt in kleinen und mittleren Dosen beim Warmblüter eine Steigerung der Wärmeabgabe nebst geringer oder mässiger Temperaturerniedrigung.*

2 *Die gleichen Dosen bringen zunächst eine Abnahme der gesammten Wärmeproduktion im Körper hervor.*

---

(1) Vgl. HARNACK : *Die Bibel und die alkohol. Getränke.* Festschrift der Fakult. zur 200jähr. Jubelfeier der Univers. Halle. Berlin, 1894.



3. *Von der gesammten Wärmeproduktion wird mindestens ein beträchtlicher Teil durch die Alkoholverbrennung gedeckt, es findet also während der Stunden der Alkoholwirkung eine nicht unbedeutende Ersparnis an normalem Brennmateriale statt.*

4. *Diese Wirkung des Alkohols kann für den Menschen unter Bedingungen, wie sie im Leben nicht selten vorkommen, von hohem Werte und Nutzen sein.*

Halle a. S., im Juni 1905.

AUS DEM INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DER UNIVERSITÄT BERN.

Studien über das Verhalten des Arsens im Organismus

VON

A. HEFFTER.

Als Beitrag zu einem Jubelbande für C. BINZ, dem wir eingehende Untersuchungen über das Verhalten der Arsenoxyde zu den Geweben des tierischen Körpers zu verdanken haben, schien mir eine Schilderung von Beobachtungen, die ein verwandtes Thema betreffen, besonders geeignet. Diese Versuche sind vor einer Reihe von Jahren im pharmakologischen Institut zu Leipzig begonnen und mit vielfachen, durch andere Arbeiten und äussere Umstände veranlassten Unterbrechungen in Bern fortgesetzt worden. Sie beschäftigen sich

I. mit der Ausscheidung des Arsens in Harn und Kot;

II. mit dessen Ablagerung in den Haaren;

III. mit der Aufspeicherung in der Leber.

Zunächst einige Worte über die angewandten Verfahren der Arsenbestimmung.

Methodik.

Die zur Bestimmung des Arsens in Harn und Organen von mir angewandten Methoden bieten nichts Neues. Ich beschreibe sie daher nur ganz kurz. Nachdem die zerkleinerten Organe etc. mit Kaliumchlorat und Salzsäure möglichst zerstört worden waren, wurde filtriert, der eventuelle Rückstand gewaschen und das chlorfreie, erwärmte Filtrat

andauernd mit Schwefelwasserstoff behandelt. Der entstandene Niederschlag wurde auf einem Filter gesammelt, gewaschen und mit erwärmter Ammoniakflüssigkeit behandelt, die filtrierte Lösung eingedampft und mit Salpetersäure oxydiert. Nach Verdampfen der überschüssigen Salpetersäure übersättigte ich den Rückstand mit Natriumkarbonat und oxydierte ihn nach dem Trocknen durch Schmelzen mit Salpeter-Sodagemisch.

Die weitere Behandlung richtete sich danach, ob viel oder wenig Arsen im Untersuchungsobjekt zu erwarten war.

1) Bei grösserem Arsengehalt wurde die, wenn nötig, filtrierte Lösung der Schmelze mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Magnesiamixtur gefällt, wobei für ein möglichst kleines Flüssigkeitsvolumen Sorge getragen wurde. Der Niederschlag wurde in der üblichen Weise getrocknet und gewogen.

2) War der zu erwartende Arsengehalt gering d. h. kleiner als etwa 3 mgr., was in den meisten Versuchen der Fall war, so wurde die Lösung der Schmelze mit Schwefelsäure eingedampft, bis Dämpfe von Schwefelsäure sich zeigten. Nach dem Erkalten löste ich die Masse in Wasser, fügte 15 c.c. konzentrierte Schwefelsäure hinzu und füllte im Masskölbchen bis 100 c.c. auf.

Zur Bestimmung der darin enthaltenen kleinen Arsenmengen, die also höchstens 3 mgr. betrugen, bediente ich mich des von POLENSKE (19) (1) angegebenen Verfahrens, das auf der Wägung des im MARSH'schen Apparate erzeugten Arsenspiegels beruht. Durch Einhaltung gewisser Bedingungen, lebhafte Wasserstoffentwicklung und langsames Eintropfenlassen der arsen- und schwefelsäurehaltigen Lösung aus einer Bürette in das Entwicklungsgefäss gelingt es die zugesetzte Arsenmenge nahezu quantitativ als metallisches Arsen niederzuschlagen. Auf die Einzelheiten des Verfahrens, speziell auf die Form und das Erhitzen der Glühröhre kann ich hier nicht eingehen und verweise auf die Arbeit POLENSKE's. Das nach dem Erkalten vorsichtig herausgeschnittene, den Arsenspiegel enthaltende Röhrchen wird gewogen, durch gelindes Erwärmen mit konzentrierter Salpetersäure vom Arsen befreit, gründlich abgespült, getrocknet und wieder gewogen. Mittels einer ausgezeichneten BUNGE'schen Wage war es möglich, die Differenz, die die Menge des metallischen Arsens ergab, auf 0,1 mgr genau zu bestimmen und auf 0,05 mgr. zu schätzen.

Zu den angeführten Kontrollanalysen diente eine aus reiner,

(1) Literaturverzeichnis am Schluss der Abhandlung.



sublimierter arseniger Säure hergestellte Lösung, die in 100 c.c. 0,0900 As_2O_3 = 0,0680 As enthielt.

Analysen	Angewandt	Gefunden
I As	0,00068	0,0006
II »	0,00068	0,00065
III »	0,00102	0,0009
IV »	0,00204	0,00185

Die Methode erwies sich also für meine Zwecke und für die in Betracht kommenden kleinen Mengen als hinreichend genau. Ich füge hinzu, dass zur Erzielung guter Resultate ich es für unerlässlich halte, dass nur ein Arsenspiegel entsteht, weil die nachträgliche Vereinigung zweier Spiegel nach meinen Erfahrungen immer mit Verlusten verknüpft ist. Daher habe ich auch das Eintropfen der arsenhaltigen Lösung viel langsamer erfolgen lassen, als Polenske, so dass eine Bestimmung etwa 4—5 Stunden dauerte.

Ich brauche kaum zu erwähnen, dass ich mich wiederholt von der für die vorliegende Aufgabe notwendigen Arsenfreiheit der Reagentien überzeugt habe.

I. Die Ausscheidung des Arsens im Harn und Kot.

Die bisher über die Ausscheidung im Harn vorliegenden Angaben habe ich (15) an anderer Stelle bereits besprochen und beschränke mich darauf, die dort kurz mitgeteilten Resultate der eigenen Versuche etwas eingehender zu schildern.

Ein grosser Hund, (vgl. unten Versuch I) der seit 15 Monaten mit steigenden Arsendosen (As_2O_3) gefüttert worden war, erhielt zuletzt täglich 0,055 As_2O_3 in Pulverform in Fleisch gewickelt. In dem innerhalb 48 St. entleerten Harn (580 c.c.) wurden gefunden 0,008 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,0042 As_2O_3. Es waren also von den eingeführten 0,11 As_2O_3 nur etwa **4 Proz.** im Harn ausgeschieden worden. Der Harn der folgenden 3 Tage (950 c.c.) enthielt sogar überhaupt keine quantitativ bestimmbaren Arsenmengen. Der während dieser 5 Tage entleerte Kot wurde ebenfalls auf Arsen untersucht. Die am 3. Tage abgesetzte Menge (35 gr. frisch) lieferte 0,0135 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,007 As_2O_3 und der Kot des 5. Tages (60 gr. frisch) lieferte 0,0586 Ammonium-magnesiumarsenat entsprechend 0,0305 As_2O_3. Zusammen waren also von den innerhalb 5 Tagen eingegebenen 0,275 As_2O_3 im Kot 0,0375 = **13,7 Proz.** ausgeschieden worden. Wie viel davon auf nicht resorbiertes As_2O_3 zu beziehen war, sollte der folgende Versuch entscheiden.

Der gleiche Hund erhielt, nachdem in 3 tägiger Pause der Arsenzufuhr durch Knochenfütterung der Kot abgegrenzt war, täglich 0,06 As_2O_3 als Natriumsalz subkutan. Der Harn des 2—5. Tages (zusammen 2430 c.c.) lieferte 0,1035 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,0538 As_2O_3. Es wurde also pro Tag durchschnittlich ausgeschieden 0,0109 As_2O_3 entsprechend **18 Proz.** der eingeführten Menge. Während dieser Versuchsperiode konnte zweimal Kot erhalten werden. Die erste Portion (22 gr. frisch) lieferte 0,0095 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,0049 As_2O_3. Von dem am 5. Tage abgesetzten breiigen Stuhl ging leider etwa die Hälfte verloren. Der Rest (25,7 gr.) lieferte 0,0055 Magnesium-ammoniumarsenat = 0,0028 As_2O_3. Es würde also in diesem Stuhl etwa 0,005 As_2O_3 enthalten gewesen sein, d. h. ungefähr ebensoviel wie in dem ersten Kot-Quantum, so dass in den 5 Tagen za. 0,01 As_2O_3 mit dem Kot ausgeschieden worden wäre. Aus diesem Versuch geht hervor, dass in der Tat eine sehr kleine Menge (**etwa 4 Proz.**) in den Darm hinein abgeschieden wird. Die in der ersten Versuchsperiode erhaltenen grossen Zahlen deuten darauf hin, dass von dem in Pulverform eingeführten Arsenik ein verhältnismässig grosser Teil (10 Proz.) der Resorption entgeht, wahrscheinlich durch Umwandlung in Schwefelarsen.

Bei einem anderen Hunde von 15 kgr. Gewicht (vgl. Versuch VIII) der ebenfalls längere Zeit (9 Monate) mit steigenden Arsendosen gefüttert worden war und zuletzt täglich 0,05 As_2O_3 subkutan erhielt, ergab die Bestimmung der Arsenausscheidung ähnliche Werte. Innerhalb von 3 Tagen wurden 2265 c.c. Harn entleert, die 0,0548 Ammonium-magnesiumarsenat lieferten = 0,0286 As_2O_3. Das entspricht einer täglichen Ausscheidung von 0,0095 As_2O_3 = **19 Proz.** der eingeführten Menge. Der während dieses Versuches entleerte Kot lieferte 0,0107 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,0056 As_2O_3, entsprechend **3,6 Proz.** der eingeführten Menge.

Beide Versuche zeigen also, dass von der eingespritzten Arsenmenge 18—19 Proz. im Harn ausgeschieden werden und ein sehr kleiner Teil den Organismus mit den Faezes verlässt (1).

Ich habe diese Hunde benutzt, um die merkwürdige Angabe

---

(1) Für die Ausscheidung in den Darm durch die Darmschleimhaut scheint mir die Tatsache zu sprechen, dass nach subkutaner Arsenikeinspritzung *der Darm immer arsenhaltig* gefunden wird. Von vier positiven Versuchen führe ich zwei hier an:

Hund (4,3 kgr.) erhält subkutan 0,1 gr. As_2O_3. Nach 4 Stunden durch Verbluten getötet. 141 gr. Dünndarm geben einen Spiegel von 0.9 mgr. As.

Hund (3,6 kgr.) subkutan 0,1 gr. As_2O_3. Nach 4 Stunden verblutet und das Blut aus dem Gefässystem mit 0,7 proz. Kochsalzlösung ausgespült. 209 gr. Dünndarm lieferten einen Arsenspiegel von 0,4 mgr.

SELMI's (23), dass im Hundeharn nach Fütterung mit Arsenik flüchtige arsenhaltige Basen auftreten, nachzuprüfen. Obwohl der Harn zu verschiedenen Zeiten auf solche Basen untersucht wurde, teils durch Abdestillieren nach Zusatz von Natronlauge oder Kalkmilch, teils durch Ausschütteln mit Aether bei alkalischer Reaktion und nachfolgendem Destillieren, ist es doch niemals gelungen ein arsenhaltiges Destillat zu erhalten, so dass der Befund SELMI's nicht bestätigt werden konnte.

Wird dagegen der Harn nach Zusatz von Schwefelsäure destilliert, so enthält das Destillat geringe Spuren von Arsen, wie die Prüfung im MARSH'schen Apparat ergab. Diese Beobachtung lässt sich wohl am besten so erklären, dass kleine Mengen von flüchtigem Arsenchlorür entstanden sind.

Die Versuche über die Ausscheidung an *Menschen* sind an Patienten der Berner dermatologischen Klinik angestellt worden, wofür ich Herrn Prof. Dr JADASSOHN zu grossem Dank verpflichtet bin. Die Bestimmung geschah hier in allen Fällen durch Wägung des Arsenringes. Ich gruppiere die Ergebnisse nach den verschiedenen Applikationsformen des Arsens.

I. Darreichung per os.

PATIENT	HARNMENGE in c.c.	DOSIS PRO DIE	As_2O_3 in mgr.	BEMERKUNGEN
A	1300	0,025 als Sol. Fowl.	2,1	Arsenbehandl. seit 3 Wochen.
B	1600 (Tagesharn) (*)	0,015 » » »	2,1	seit 36 Tagen Arsen.
C	830 »	0,02 in Glutoid. Kapseln	1,6	

(*) Da es nicht möglich war, bei allen Patienten den 24-stündigen Harn zu erhalten, so ist das jedesmal erwähnt worden.

II. Subkutane Einspritzung.

PATIENT	HARNMENGE in c.c.	DOSIS PRO DIE	As_2O_3 in mgr.	BEMERKUNGEN
D	2200	0,015	3,2	Arsenbehandlung seit 15 Tagen.
A	2030 (Tagesharn)	0,02	2,0	seit 8 T. subkutane Behandlung, vorher 25 T. intern behandelt.
III. Intravenöse Injektion.				
E	2200	0,015	2,9	Arsentherapie seit 18 Tagen.
F	1550 (Tagesharn)	0,015	3,3	» » 16 »
F	2200 »	—	0,8	5 T. nach dem Ende d. Behandlung.
F	1900 »	—	0,15	8 » » » » » »
IV. Injektion per Klysma				
G	1700 (Tagesharn)	0,05	0,7	seit 16 Tagen Arsenklystiere.
H	650 »	0,05	0,6	seit 1 1/2 Monat Arsenklystiere.
I	1750 »	0,013	unwägbare Spuren	seit 11 Tagen Arsenklystiere.

Die in diesen Versuchen im Harn gefundenen Mengen sind geringer, als die beim Hunde erhaltenen Zahlen, was wohl dadurch zu erklären sein dürfte, dass die Versuchstiere viel längere Zeit mit Arsen gefüttert wurden und daher vielleicht schon eine gewisse Sättigung der Gewebe mit Arsen eingetreten war.

In Prozenten beträgt die bei Menschen gefundene Ausscheidung im Tage

bei interner Verabreichung	8 — 14 Proz.		der eingeführten Dosis.
» subkutaner »	10 »		
» intravenöser »	22 »		
» Applikation per Klysma	x — 1 »		

Diese Zahlen zeigen zunächst, dass die Rektalschleimhaut das Arsen schlecht resorbiert, und ferner, dass die ausgeschiedenen Mengen nur einen kleinen Bruchteil der Einfuhr darstellen. Allerdings ist ja wiederholt, zuletzt noch von Scherbatscheff (20) gezeigt worden, dass die Ausscheidung beim Menschen nach andauerndem Gebrauch Monate lang (bis zu 70 T.) andauern kann. Aber die im Harn erscheinenden Mengen sind nach Aufhören der Zufuhr sofort recht gering, wie ich das beim Patient F. und in noch einigenanderen Fällen beobachtet habe. Die Ausscheidung im Kot spielt beim Menschen, wie aus den Angaben von Welander und Almkvist (27) hervorgeht, keine grössere Rolle, als beim Hund, sodass jedenfalls Darm und Nieren nicht als die einzigen Ausscheidungswege anzusehen sind, durch die das Arsen den Körper verlässt. Vielmehr spielen, wie namentlich neuere Beobachtungen gelehrt haben, die tierischen Hautgebilde bei der Abstossung des Giftes anscheinend eine nicht unerhebliche Rolle. Davon soll im folgenden Abschnitt die Rede sein.

II. Die Ablagerung des Arsens in den Haaren und verwandten Gebilden.

Die Frage, ob bei Leben den eingeführter Arsenik in die Haare übergehen könne, hat die gerichtliche Medizin schon vor langer Zeit beschäftigt. Caspar-Liman (6) berichtet von 3 Fällen (N° 172, 177, 179), in denen das Haupthaar der Leichen arsenhaltig gefunden wurde Einmal konnte die Menge sogar quantitativ bestimmt werden : 0,0024 gr. As_2O_3 in 95,0 Haupthaar. Von besonderem Interesse ist der Befund bei einer nach 11 Jahren exhumierten Leiche. Ausschliesslich die Haare enthielten Arsen, während Weichteile, Knochen und umgehender Sand arsenfrei gefunden wurden. Liman kommt zu dem Schlusse, dass die Möglichkeit

des Uebergangs in die Haare nicht von der Hand gewiesen werden könne. Neuerdings haben sich die positiven Angaben gemehrt. BROUARDEL und POUCHET (4) erhielten aus 100 gr. Haaren einer Arsenleiche einen Arsenring von 1 mgr. Gewicht. E. SCHIFF 21) zeigte, dass sowohl bei lang anhaltender Darreichung sehr kleiner Dosen, wie bei akuter Vergiftung Arsen bei Hunden in geringen Mengen in die Harne übergeht, und ABEL (1) und SCHOLTZ (22) haben es mit der sogenannten biologischen Methode in Haaren von Personen, die mit Arsen behandelt waren, aufgefunden. Bei der im Jahre 1900 in England vorgekommenen Massenvergiftung durch arsenhaltiges Bier ist das Gift von DIXON MANN (18) sowie von DEARDEN und KNECHT (8) wiederholt in den Haaren von Biertrinkern nachgewiesen worden und zwar in ganz erheblicher Menge. Die beiden letzten Autoren fanden in 1 gr. Haar 0,1—0,3 mgr. Arsen!

Zunächst berichte ich über quantitative Bestimmungen in Haaren von *Hunden,* die lange mit Arsen gefüttert waren.

Versuch I.

Hund (20,5 kgr.) seit 5. VI. 1896 mit steigenden Arsendosen gefüttert (As_2O_3 im Futter) bis 0,055 pro die, vom 22. X. 1897 ab subkutan mit Arsen behandelt, wird am 8. XII. 1897 (tägl. Dosis 0,06 As_2O_3) am rechten Hinterbein geschoren, wo niemals injiziert worden war. 7,8 gr. Haare mit Wasser und Alkohol ausgekocht und zerstört lieferten einen Ring von 0,9 mgr. As = 0,12 Promille.

Versuch II.

Hund (15 kgr.) teils per os, teils subkutan (vgl. Protokoll von Versuch VIII) mit Arsen behandelt. Von Orten, wo keine Injektionen gemacht worden waren, wurden nach dem Tode 51 gr. Haare abgeschoren, die wie oben behandelt 1,9 mgr. As lieferten = 0,37 Promille.

Es ergiebt sich, dass die in den Haaren aufgespeicherte und mit ihnen zur Abstossung gelangende Arsenmenge nicht erheblich ist, dass sie aber eine Rolle spielen kann, wenn diese Speicherung sich über lange Zeiträume erstreckt. Die folgenden Versuche sollten darüber Aufschluss geben, wie lange Arsen in den Haaren nachweisbar ist, nachdem die Zufuhr aufgehört hat.

Versuch III.

Hund von 4,55 kgr. erhält per os täglich 1 mgr. As_2O_3 während 79 Tagen bis zum 3. I. 1902. Am 20. III. 1902 wird er getötet, also 76 Tage nach dem Aufhören der Arsenzufuhr. 22 gr. Haare, wie oben behandelt, liefern einen Arsenring von 0,1 mgr. Gewicht. Die Leber erwies sich als *frei von Arsen.*



Versuch IV.

Kaninchen (2160 gr.) erhielt vom 15—23. III. 1901 im ganzen 0,0236 As als Natriumarsenit per os. Am 14. August 1901 getötet. Leber (91,2 gr.) lieferte einen Arsenring von 1,0 mgr. die Femurknochen einen unwägbaren Ring (etwa 0,03 mgr. As, durch Vergleich bestimmt). Die Haare 12,0 gr. lieferten einen Ring von 0,1 mgr. Gewicht.

Versuch V.

Kaninchen (2300 gr.) erhielt vom 15.—29. III. 1901 im ganzen 0,044 As als Natriumarsenit per os

9,2 gr. Haare abgeschnitten am 15. Juli enthielten 0,2 mgr. As.

5,0 » » » » 15. Okt. » 0,1 » »

Das Tier wurde am 10. April 1902 getötet. Leber (65 gr.), die Femurknochen (14,5 gr.) erwiesen sich *frei von Arsen*, 5,5 gr. Haare enthielten 0,3 mgr. As.

Versuch VI.

Kaninchen (2800 gr.) erhält am 4. Sept. 1901 0,008 As als Natriumarsenit in die V. marginal. Am 15. X. 1901 geschoren. 27,5 gr. Haare gaben einen Ring von etwa 0,05 mgr. As Am 19. IV. 1902 getötet. Leber (67 gr.) und Femurknochen gaben *keine Arsenreaktion*. 6 gr. Haare lieferten einen Ring von 0,2 mgr. As.

Es ergiebt sich aus diesen Versuchen, dass sich die Anwesenheit des Arsens in den Haaren sowohl nach länger dauernder Darreichung wie auch nach einer einmaligen nicht tötlichen Dosis (Versuch VI) nachweisen lässt und dass die Haare ausserordentlich lange nach dem Aufhören der Zufuhr arsenhaltig bleiben : In Versuch III konnte nach 76 Tagen, in Versuch IV nach 4 Monaten 21 Tagen, in Versuch V nach 1 Jahr 12 Tagen und in Versuch VI nach 7 Monaten 13 Tagen Arsen in wägbarer Menge isoliert werden.

Besonders interessant erscheinen die Ergebnisse der beiden Versuche V und VI, bei denen Leber und Knochen sich frei von Arsen zeigten, während die Haare noch einen deutlich bestimmbaren Gehalt aufwiesen. Diese Versuche decken sich in ihrem Ergebnis ganz mit dem von Caspar berichteten oben erwähnten Fall und zeigen, dass noch sehr lange nach erfolgter Arseneinfuhr, wenn Organe, die nach E. Ludwig (17) das Gift am längsten zurückhalten wie Leber und Knochen(1), schon arsenfrei geworden sind.

(1) Nach E. Ludwig findet sich Arsen sowohl nach akuter wie chronischer Vergiftung noch relativ spät in geringer, aber deutlich nachweisbarer Menge in den *Knochen*, was auch von anderen bestätigt worden ist. Man hat hierauf die Hypothese aufgebaut, dass Kalziumarseniat das Kalziumphosphat in den Knochen substituieren könne [Brouardel (4)]. Da Angaben über die in den Knochen vorkommenden Mengen nicht vorliegen, habe ich bei einem 25 kgr. schweren Hunde, der über 1 1/2 Jahr Arsen.

Auch bei *Menschen* sind die Haare noch recht lange Zeit nach dem Aufhören der Zufuhr arsenhaltig, wie folgende Beobachtungen zeigen.

1) L. M. Lehrerin, machte am 14. VIII. 1901 einen Selbstmordversuch und nahm 2 Messerspitzen « Rattengift ». das aus etwa gleichen Teilen Zucker und Arsenik bestand. Nach gastroenteritischen Symptomen, die etwa 8 Tage dauerten, zeigte sich eine schwere motorische und sensible Lähmung der unteren Extremitäten und der Hände, wegen deren sie vom 9. IX. 1901 bis 21. VII. 1902 in der Berner medizinischen Klinik behandelt wurde.

Am 12. XI. 1901, also 59 Tage nach der Vergiftung enthielt der Harn (1700 c.c.) eine geringe Spur Arsen. 5,3 gr. Haarspitzen (etwa 15 cm. lang) gaben einen Spiegel, dessen Gewicht za. 0,05 mgr. betrug. Am 12. VII. 1902, 11 Monate nach Einnahme des Giftes. konnte aus 4 gr. Haarspitzen ebenfalls ein starker Spiegel isoliert werden.

2) Pat. Oe. (Ichthyosis), der sich seit mehreren Jahren in der hiesigen dermatologischen Klinik aufhält, hatte seit *2 Jahren* kein Arsen bekommen. Mit der Tondeuse werden 12,3 gr. Haar abgeschnitten, das bei der Untersuchung nach vorherigem mehrmaligem Auskochen mit Wasser und Alkohol einen deutlichen, aber unwägbaren *Arsenring* lieferte.

Diese Versuche haben also die an den Tierexperimenten gewonnenen Resultate von dem langen Verweilen des Arsens in den Haaren durchaus bestätigt.

Haare von Tieren, die kein Arsen bekommen hatten, erwiesen sich bei der Untersuchung als vollkommen arsenfrei. In dieser Hinsicht sind die Haare der Tiere von den Versuchen III, V und VI vor dem Beginn der Arsenzufuhr mit negativem Erfolg untersucht worden. In Bezug auf die Angaben GAUTIER's (10) wonach das « normale Arsen » ausschliesslich durch Haare, Haut etc. ausgeschieden werden soll, sind dann noch eine grössere Anzahl von Schafwollproben von verschiedenster Herkunft (Australien, Südafrika, Südamerika, Schleswig-Holstein) untersucht und arsenfrei gefunden worden. Nur eine einzige Schafwolle, die aus dem Kanton Bern stammte, enthielt Spuren; 7 gr. gaben einen unwägbaren, aber deutlichen Arsenring.

---

in steigenden Gaben erhalten hatte und zuletzt schwere chronische Vergiftungserscheinungen darbot, die getrockneten Knochen untersucht und folgende Zahlen erhalten (Gewicht der Arsenringe) :

Wirbelsäule	218 gr.	0,4 mgr. As.
Beckenknochen	89 gr.	0,4 » »
Extremitäten und Schulterblätter	430 gr.	0,7 » »
Rippen und Clavicula . . .	96 gr.	unwägbarer Ring.

Ich glaube nicht, dass diese nach so langer Arsenzufuhr — es wurden zuletzt monatelang 0,05 und 0,06 As_2O_3 gegeben — erhaltenen niedrigen Werte als ein Beweis für die Substitutionstheorie angesehen werden können.

Auch andere epidermoidale Gebilde (Psoriasisschuppen, Nagelsubstanz etc.) haben sich bei den Untersuchungen von SCHOLTZ und MANN arsenhaltig gezeigt. Letzterer hat z. B. in der bei Arsenhyperkeratose gebildeten Hornsubstanz Arsen gefunden und zwar 0,8 mgr. in 10 gr.

Das Arsen ist in der Haarsubstanz ausserordentlich fest gebunden und ich kann die Angabe von SCHIFF völlig bestätigen, dass durch Auskochen mit Wasser den Haaren keine Spur Arsen entzogen wird. Auch der zum Auskochen verwendete Alkohol enthielt niemals Arsen, währen die bei dieser Behandlung von den Haaren sich abblätternden kleinen Schüppchen immer eine deutliche Arsenreaktion gaben.

Die allem Anschein nach erhebliche Affinität des Arsens zu den Keratinsubstanzen legte die Frage nahe, ob letztere aus Arsenlösungen direkt Arsen aufnehmen könnten. Es wurden verschiedene arsenfreie Schaffwollproben in Mengen von je 5 gr. mit wässrigen Lösungen von As_2O_3 (1 : 1000), Natriumarsenit (1 As_2O_3 : 1000 und Dinatriumarsenat (2 : 1000) einen Tag lang digeriert. Die abfiltrierte Wolle wurde so lange mit destilliertem Wasser gewaschen, bis 1 Liter des Waschwassers auf 10 c.c. konzentriert weder mit Schwefelwasserstoff noch bei der GUTZEIT'schen Probe eine Arsenreaktion gab. Die so behandelte Schafwolle gab nach vorheriger Zerstörung etc. im MARSH'schen Apparat in keinem Falle eine Reaktion. Daraus ist zu schliessen, dass Keratin nicht im Stande ist, aus wässrigen Arsenlösungen Arsen in fester Bindung aufzunehmen, und dass die Speicherung des Arsens in den epidermoidalen Gebilden eine vitale Funktion darstellt. Durch diese Lokalisation wird uns nicht nur die therapeutische Wirkung der Arsenpräparate bei Hautkrankheiten verständlicher, sondern vor allem auch die bei chronischen Intoxikationen oft beobachteten Hautaffektionen (Erytheme und Hyperkeratosis) und Ernährungsstörungen der Haare und Nägel. Man darf vielleicht auch an die Möglichkeit denken, dass die Arsenneuritiden auf einer Ablagerung des Giftes im Neurokeratin der peripheren Nerven beruhen.

Die Ergebnisse der mitgeteilten Untersuchungen lassen sich folgendermassen zusammenfassen :

Die von SCHIFF *und anderen festgestellte Ablagerung des Arsens in den Haaren ist eine in allen Versuchen beobachtete Erscheinung. Man findet die Haare noch arsenhaltig, wenn nach der Einnahme des Giftes Monate und Jahre verstrichen sind und die Leber und die Knochen bereits arsenfrei gefunden wurden* (Versuch III, V und VI). *Der Organismus entledigt sich eines Teils des Giftes durch Ablagerung in die zur Abstossung gelangenden epidermoidalen Gebilde.*

III. Ueber die Speicherung des Arsens in der Leber und seine Bindung.

Es ist eine jetzt allgemein anerkannte Tatsache, dass die Leber dasjenige Organ ist, das wesentliche Mengen des in den Organismus eingeführten Arsens sowohl bei akuter, wie bei chronischer Vergiftung aufzuspeichern vermag. Mehrfach hat man die Ansicht geäussert, dass bei chronischer Arsenzufuhr der Arsengehalt der Leber besonder hoch sei. Wenn man indessen die bisher vorliegenden Arsenbestimmungen darauf hin ansieht, so ergeben sie keine Stütze für diese Behauptung. In nachfolgender Tabelle sind die mir bekannten Zahlen für den Arsengehalt der Leber einheitlich auf 1000 Teile des Organgewichts berechnet mit Angabe des Untersuchers zusammengestellt worden.

A) **Arsengehalt menschlicher Lebern.**

AUTOR	Zur Untersuchung verwendet	As in 1000 gr. Leber	BEMERKUNGEN
E. LUDWIG (17)	232 gr.	0,007	Selbstmord mit Kaisergrün u. Phosphor
»	1480 »	0,0338	Selbstmord mit Arsenik.
»	624 »	0,033	» » »
BERGERON, etc. (3)	?	0,014	Vergiftung mit Schweinfurter Grün.
JOHNSON und CHITTENDEN (16)	590 »	0,0615	Nach 1 1/2 Jahren exhumierte Leiche.
CHITTENDEN und SMITH (7)	1259 »	0,0457	Akute Vergiftung mit Arsenik.
»	2984 »	0,0032	Akute Vergiftung mit Schweinfurter Grün. Tod nach 24—48 St.
GUARESCHI (11)	?	0,0105	Akute Arsenvergiftung.
v. ZEYNEK (28)	1000 »	0,0595	» »

B) **Arsengehalt von Tierlebern.**

AUTOR	Zur Untersuchung verwendet	As in 1000 gr. Leber	BEMERKUNGEN
HAMBERG (12)	?	0,0103	Hund, *chronisch* vergiftet.
E. LUDWIG	270 gr.	0,084	Hund akut per os mit 2 gr. As_2O_3 vergiftet
»	370 »	0,053	» » » » » » » » »
JOHNSON und CHITTENDEN	?	0,076	Hund erhielt per os in 8 T. 6,5 gr. As_2O_3. 24 St. nach der letzten Gabe getötet.
SELMI (24)	2760 »	0,014	Kuh erhielt 44 T. lang per os täglich 0,4—0,5 gr. As_2O_3. Dann getötet. Methode nicht exakt.

Wenn man aus diesen Versuchen den von SELMI an der Kuh angestellten ausschaltet, bei dem die Arsenbestimmungsmethode nach eigener Angabe des Autors nicht einwandsfrei war, so bleiben als chronische Vergiftungen der Versuch HAMBERG's, über den mir nähere Angaben fehlen und allenfalls derjenige von JOHNSON und CHITTENDEN, der sich aber nur über 8 Tage erstreckt und mehr als subakute Vergiftung aufzufassen ist. Beide differieren im Arsengehalt der Leber beträchtlich. Während

HAMBERG nur 0,01 Promille Arsen fand, enthielt die Leber im anderen Falle 0,076 Promille, also noch etwas weniger als LUDWIG bei dem einen akut vergifteten Hunde gefunden hat. Jedenfalls sprechen diese Zahlen nicht dafür, dass bei der chronischen Vergiftung eine stärkere Arsenanhäufung in der Leber stattfindet, als bei der akuten. Da mir daran gelegen war, für die später zu besprechenden Untersuchungen möglichst arsenreiche Lebern zu erhalten, ist zunächst geprüft worden, ob es möglich sei, durch sehr lange Arsenzufuhr den Gehalt der Leber zu steigern. Diese Versuche haben folgende Ergebnisse gehabt.

Versuch VII.

Junger Hund von 3,5 kgr. Gewicht erhielt vom 21. X. 1894 bis 31. I. 1896. Liquor Kal. arsenicosi von 1 mgr. As_2O_3 täglich bis 25 mgr. tägl. steigend. Am 1., 9. und 24. Jan. 1896 ausserdem noch je 0,1 As_2O_3 subkutan. Das Gewicht betrug zuletzt 26,5 kgr. Getötet am 31. I. 1896. Lebergewicht 1005 gr. 536 gr. auf Arsen untersucht lieferten 0,0180 Ammonium-Magnesiumarsenat = 0,0071 As. Auf 1000 gr. Leber berechnet 0,0134 As.

Versuch VIII.

Hund von za. 15 kgr. Gewicht erhielt vom 15. XI. 1898 bis 28. VI. 1899 täglich Liquor Kal. arsenicosi von 1 mgr. bis zuletzt 60 mgr. As_2O_3. Nur vom 10—15 Juni erhielt er täglich 50 mgr. As_2O_3 subkutan. Getötet am 28. VI. Leber 469 gr. Davon 241 gr. untersucht lieferten 0,0154 Ammonium-Magnesiumarsenat = 0,0057 As. 1000 T. Leber würden somit enthalten 0,0237 As.

Beide Hunde hatten zuletzt Konjunktivitis und Haarausfall.

Versuch IX.

Hund 9,8 kgr. schwer erhielt per os 1,5 As_2O_3. Tod nach 6 Stunden. Leber, 257 gr., lieferte 0,0300 Magnesium-Ammoniumarsenat = 0,0149 Arsen, woraus sich für 1000 gr. Leber berechnet 0,0579 As.

Vers. VII.	Chronische Vergiftung	in	1000	T.	Leber	0,0134	As.
» VIII.	»	»	»	»	»	»	0,0237	»
» IX.	Akute	»	»	»	»	»	0,0579	»

Es zeigt sich also, dass *bei der akuten Vergiftung wesentlich mehr Arsen in der Leber vorhanden war.* Der von mir gefundene Arsengehalt stimmt ziemlich mit den von LUDWIG, CHITTENDEN und v. ZEYNEK in Menschen- und Tierlebern beobachteten Werten überein, während meine bei der chronischen Vergiftung erhaltenen Zahlen sich der von HAMBERG beim chronisch vergifteten Hund ermittelten Arsenmenge nähern.

Die vielfach namentlich in den letzten Jahren behandelte Frage über

die Bindungsart der Arsens in den Organen ist bisher durch zwei Hypothesen zu erklären versucht worden. Beide sind, kurz gesagt, Substitutionshypothesen, d. h. sie nehmen einen Ersatz des in den Gewebsbestandteilen vorhandenen Phosphors durch Arsen an. Wir können sie kurz als Lezithin- und Nukleinhypothese bezeichnen. Einer dritten Substitutionshypothese habe ich oben beiläufig bereits bei der Besprechung des Arsengehaltes der Knochen gedacht.

a) Die Lezithinhypothese.

Bekanntlich haben Caillol de Poncy und Livon (5) die Ansicht ausgesprochen, dass das Arsen in Glyzerinarsensäure übergeht und die Glyzerinphosphorsäure des Lezithins im Gehirn verdrängt, so dass ein Arsenlezithin entsteht. Obwohl die Praemissen, auf die diese Annahme sich gründet, durch Versuche, namentlich von E. Ludwig, als falsch erwiesen wurden, ist diese Hypothese später von Vitali (26) wieder aufgegriffen und anscheinend durch einen experimentellen Beweis gestützt worden. Vitali gab einem Hunde während 25 Tagen insgesammt 0,505 As_2O_3 und erhielt aus dem zusammenverarbeiteten Gehirn, Blut und Leber durch ein umständliches Extraktionsverfahren mit Aether eine geringe Menge einer Substanz, in der sich Arsen nachweisen liess.

Die Möglichkeit einer Bindung des Arsens als Arsenlezithin in der Leber ist an und für sich nicht unwahrscheinlich, denn der Lezithingehalt dieses Organs ist, wie ich (13) früher nachgewiesen habe, nicht unerheblich und beträgt za. 2 Proz,, so dass sämmtliches Arsen in dieser Verbindung aufgespeichert sein könnte. Andererseits ist aber die Existenz einer Glyzerinarsensäure vorläufig noch zu beweisen, denn wie aus den Versuchen von Auger (2), die ich völlig bestätigen kann, hervorgeht, reagieren allerdings Glyzerin und Arsensäure beim Erhitzen unter Abspaltung von Wasser und Bildung von Estersäuren aufeinander und man erhält eine gelbliche fettähnliche Masse, die in Azeton und Alkohol löslich und unlöslich in Aether und Chloroform ist. Indessen zerfallen diese Estersäuren beim Zusammenbringen mit Wasser sofort in Glyzerin und Arsensäure, sind also ebenso wenig beständig, wie die bereits bekannten Glyzerinester der arsenigen Säure.

Zum Aufsuchen des arsenhaltigen Lezithins habe ich die möglichst fein zerkleinerte Leber mit absolutem Alkohol kalt behandelt, abfiltriert und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Das alkoholische Filtrat wurde bei 50° eingedampft, der Rückstand mit der Leber vereinigt und beides unter der Luftpumpe über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz



getrocknet. Die fein zerriebene Substanz wurde im Soxhlet-Apparat mit *absolutem* Aether erschöpft und der Rückstand des aetherischen Auszugs in der oben beschriebenen Weise im MARSH'schen Apparat auf Arsen untersucht.

Die Anwendung absoluten Aethers und vollständige Trockenheit der zu extrahierenden Masse ist unbedingt erforderlich, wenn man sich nicht Irrtümern aussetzen will. Ehe ich diese Vorsichtsmassregel anwendete, erhielt ich aus dem Extrakt der Leber von akut mit Arsen vergifteten Tieren in den Regel einen starken Arsenspiegel, aus dem von chronisch vergifteten einen ganz minimalen Spiegel. Dann zeigte sich bei einem Versuch mit 100 gr. normaler Leber, der eine kleine Menge (0,02 gr.) Natriumarsenit zugefügt wurde, dass gewöhnlicher, wasserhaltiger Aether Spuren von arsenigsaurem Salz auflöst. Das aetherische Extrakt gab einen starken Arsenspiegel. Als diese Fehlerquelle erkannt war und die Anwesenheit von Wasser auf das Sorgfältigste ausgeschlossen wurde, habe ich in 4 Versuchen (2 chronische, 2 akute Vergiftungen bei Hunden und Katzen) *niemals einen Arsengehalt des Aetherextraktes* konstatieren können.

Schliesslich ist auch noch das *Gehirn* (88,5 gr.) des in Versuch VII erwähnten lange Zeit mit Arsen behandelten Hundes auf gleiche Weise untersucht worden. Auch hier war *Arsen im Aetherextrakt nicht nachweisbar.* Ich glaube, dass durch diese Versuche die Lezithinhypothese endgültig abgetan ist.

b) DIE NUKLEINHYPOTHESE.

In einem auf der Naturforscher-Versammlung zu München 1899 gehaltenen Vortrage (14) teilte ich mit, dass man aus der Leber eines Arsentieres durch Pepsinverdauung, Extraktion des unverdauten Rückstandes mit verdünntem Alkali und Ausfällen mit Säure eine Substanz erhalten könne, deren prozentischer Arsengehalt wesentlich höher sei, als der der ursprünglichen Leber. Ich schloss mit dem Satze : « Ob es sich hierbei um ein Arsennuklein handelt, eine Vermutung, die sehr naheliegt, oder um andere Verbindungen, sollen weitere Untersuchungen lehren. »

Wenige Monate später veröffentlichte A. GAUTIER (9) seine erste Mitteilung über das « normale Arsen » und äusserte auf Grund eines Versuches, bei dem der durch Pepsinverdauung erhaltene Rückstand von Schilddrüsen arsenhaltig gefunden wurde, während in der Lösung kein Arsen nachweisbar war, die Ansicht, dass das Arsen in den Organen in Form von Arsennukleinen enthalten sei.

SLOWTZOFF (25) fand bei Hunden, die mit kleinen Arsendosen

gefüttert worden waren, dass das Arsen in fester Bindung im Stroma der Leber enthalten ist, d. h. durch physiologische und 10 proz. Kochsalzlösung nicht extrahiert werden kann. Durch Extraktion mit 1/4 proz. Natronlauge und Fällung mit Essigsäure erhielt er einen arsenhaltigen Niederschlag, der mehrmals in Natronlauge gelöst und gefällt werden konnte, ohne dass Arsen sich abspaltete. Er kommt zu dem Schluss, dass das Arsen in den Lebernukleinen in einer sehr beständigen Verbindung enthalten ist.

Auch v. ZEYNEK (28) konnte bei Untersuchung menschlicher Arsenlebern feststellen, dass ein Teil des Arsens in sehr fester chemischer Bindung vorhanden ist und durch Pepsinchlorwasserstoffsäure nicht in Lösung gebracht wird.

Von den zahlreichen Versuchen, die ich über die Bindung des Arsens in der Leber angestellt habe, seien nur folgende angeführt.

Versuch X.

Hund von 8 kgr. 0,2 gr. As_2O_3 subkutan. Tod nach 7 Stunden. Leber (201 gr.) zerkleinert, mit 0,3 proz. Salzsäure mehrmals ausgezogen. 500 c.c. des letzten Auszuges erwiesen sich als arsenfrei. Rückstand mit Pepsinsalzsäure verdaut. Der unverdaute Rückstand auf der Zentrifuge 3 mal mit 0,3 proz. Salzsäure, dann mit Alkohol und Aether gewaschen und mit sehr verdünntem Ammoniak ausgezogen, wobei nur wenig in Lösung geht. Der durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Salzsäure erhaltene flockige Niederschlag wird wiederum auf der Zentrifuge dreimal mit 0,3 proz. Salzsäure, dann mit Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet. Schwach gelbliches Pulver von 0,1140 gr. Gewicht, lieferte einen Arsenspiegel von 0,1 mgr. As = 0,88 Promille.

Der in Ammoniak unlösliche Verdauungsrückstand (2,0 gr.) enthielt 0,2 mgr. As = 0,1 Promille.

Die durch die Verdauung erhaltene Lösung gab einen starken Arsenspiegel (nicht gewogen).

Versuch XI.

150 gr. Leber des Hundes vom Versuch VII wie eben beschrieben behandelt. Es wird 1 gr. eines fast weissen Pulvers enthalten, das einen Spiegel von 0,2 mgr. As liefert = 0,2 Promille.

Versuch XII.

180 gr. Leber desselben Hundes, die vorher zur Lezithinbestimmung mit Alkohol und Aether behandelt war, werden als staubfeines Pulver in 1/2 Liter Wasser suspendiert und nach Zusatz von 10 gr. NaOH, das in 20 c.c. Wasser gelöst war, 10 Min. kräftig gerührt. Nach Zusatz von Essigsäure bis zur sauren Reaktion wird filtriert, Salzsäure bis zur bleibenden Trübung und noch soviel Salzsäure hinzugefügt, dass der Gehalt 0,3 Proz. betrug. Auf Zusatz von salzsäurehaltigem Alkohol geht die Fällung in Flocken zusammen, wird filtriert, mit salzsäurehaltigem Alkohol und Aether gewaschen

und im Vakuum getrocknet. Hellbräunliches Pulver. 0,5 gr. liefern 0,0041 gr. Ammonium-Magnesiumarsenat = 0,0016 As = 3,2 Promille.

Versuch XIII.

228 gr. Leber des Hundes vom Versuch VIII wie in Versuch X behandelt, lieferten 0,3837 gr. eines wenig gefärbten Pulvers, aus dem ein Arsenspiegel von 0,1 mgr. erhalten wurde = 0,23 Promille. Der in Ammoniak unlösliche Rückstand lieferte einen unwägbaren Spiegel.

Diese Versuche zeigen übereinstimmend, dass man durch die Methode der Nukleindarstellung oder durch ALTMANN's Verfahren der Nukleinsäuregewinnung (Versuch XII) aus Lebern von akut und chronisch vergifteten Tieren Substanzen von relativ beträchtlichem Arsengehalt erhalten kann. Wenn wir die gefundenen Werte mit den in den Lebern vorhandenen Arsenmengen vergleichen :

Versuch	As in der Leber Promille	Arsengehalt der isolierten Substanz Promille
XI.	0,0134	0,2
XII.	0,0134	3,2
XIII.	0,0237	0,23

so ergiebt sich, dass der Arsengehalt der « Nukleinsubstanzen » *um mindestens das Zehnfache grösser* ist als der der ursprünglichen Leber. Das Gleiche ergiebt sich auch für den akut vergifteten Hund, wenn wir den höchsten bisher in einer Hundeleber gefundenen Arsengehalt von 0,084 Promille (LUDWIG) zu Grunde legen.

Dass indessen nicht alles Arsen, das durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure der Leber entzogen werden kann, auf diese Weise zu gewinnen ist, lehrt die in Versuch X und auch anderweitig gemachte Beobachtung, dass das durch die Pepsinverdauung erhaltene Albumosengemisch mehr oder weniger starke Arsenreaktion giebt. Eine ganz gleiche Angabe hat v. ZEYNEK gemacht.

Ist in den bei der Pepsinsalzsäureverdauung resultierenden Nukleinen das Arsen wirklich so festgebunden, dass man annehmen könnte, es habe den Nukleinphosphor teilweise ersetzt? Bei den Versuchen, die ich mit Wiederauflösen von Nukleinniederschlägen und erneutem Ausfällen gemacht hatte, erwies sich das Filtrat und Waschwasser des Niederschlags stets arsenhaltig, wenn auch die Hauptmenge des Arsens anscheinend im Niederschlag blieb. Als dann SLOWTZOFF auf Grund seiner Versuche behauptete, dass die arsenhaltigen Nukleine sehr beständige Verbindungen seien, die durch ganz verdünnte Alkalien und Säuren nicht zersetzt würden, habe ich folgenden Versuch angestellt, bei dem seine Methode benutzt wurde.

Versuch XIV.

Hund (6,59 kgr.) erhielt 4 Tage lang 0,03 As_2O_3 per os. 48 Stunden nach der letzten Gabe wurde er getötet. Leber mit physiolog. Kochsalzlösung durchspült, zerkleinert und der Brei zuerst mit 0,75 proz., dann mit 10 proz. Kochsalzlösung erschöpft. Der Rückstand wird mit 1/2 proz. Natronlauge ausgezogen, die Lösung mit Essigsäure gefällt und der Niederschlag auf der Zentrifuge dreimal mit 0,5 proz. Essigsäure gewaschen. Dann wird der Niederschlag wieder in 1/2 proz. Natronlauge gelöst und die gleiche Behandlung wiederholt.

Filtrat und Waschessigsäure (200 c.c.) enthielten 0,05 mgr. Arsen.

Der Niederschlag (Nukleoproteid) gab einen Spiegel von 0,2 mgr. Arsen.

Dieser Versuch zeigte in Uebereinstimmung mit meinen früheren Beobachtungen, *dass das Arsen in den isolierten Eiweiskörpern der Leber keineswegs festgebunden ist,* sondern, dass ein Teil beim Wiederauflösen und Fällen in Lösung bleibt. Wenn nun, wie GAUTIER annimmt, das Arsen als Arsennuklein in den Organen fixiert wird, d. h. den Phosphor des Nukleins ersetzt, was durch diese Beobachtung zunächst nicht widerlegt ist, so könnte eine solche Substitution nur eine vitale Funktion der Leberzellen sein. Es war also zu prüfen, wie die toten Gewebe dem Arsen gegenüber sich verhielten.

Versuch XV.

70 gr. Kaninchenleberbrei wird mit 0,01 As_2O_3 (als Natriumarsenit) und 50 c.c. 0,7 proz. Kochsalzlösung 6 Stunden im Thermostaten gelassen, dann abgepresst, mehrmals mit Kochsalzlösung gewaschen und mit Pepsinchlorwasserstoffsäure verdaut. Der ungelöste Rückstand wird auf der Zentrifuge dreimal mit 0,3 proz. Salzsäure gewaschen und weiter wie in Versuch X behandelt. 0,1 gr. getrocknetes gelblichweisses Nuklein giebt einen Arsenspiegel von 0,4 mgr. = 4 Promille.

Versuch XVI.

375 gr. Schafsleber mit 0,05 As_2O_3 als Natriumarsenit und 500 c.c. 0,7 proz. Kochsalzlösung 8 St. im Thermostaten belassen, abgepresst und wie in Versuch XIV behandelt. Der Niederschlag wurde zweimal in 0,5 proz. Natronlauge gelöst und gefällt, dann mit Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet. 1 gr. des weissen Pulvers lieferte einen Spiegel von 0,3 mgr. Arsen = 0,03 Promille.

Diese Versuche zeigen uns, *dass die Bindung des Arsens an gewisse Eiweissstoffe auch im toten Lebergewebe stattfindet,* und mir scheint dieses Verhalten ein schwerwiegendes Argument gegen die Annahme von Arsennukleinen d. h. gegen die Substitutionstheorie zu sein.

Will man auf Grund der gefundenen Tatsachen eine Erklärung der Arsenbindung in der Leber versuchen, so kann man höchstens von

Adsorption des Arsens durch die Lebereiweisskörper sprechen oder von « mechanischer Affinität » (OSTWALD), also von jener Art von chemischer Verwandtschaft, die gerade bei kolloiden Stoffen eine biologisch wichtige Rolle spielt. Es lässt sich dann weiter aus den vorstehenden Versuchen schliessen, dass gewisse Bestandteile der Leberzellen, die sich wie Nukleoproteide verhalten, mit einem besonderen « Selektionsvermögen » (K. SPIRO) für Arsenoxyde begabt sind. Ich kann hinzu fügen, dass analogen Versuchen zufolge die Speicherung des Arsens in der Niere sich auf gleiche Weise erklären lässt.

Literaturverzeichnis.

1. ABEL : *Ueber den Nachweis von Arsen auf biologischem Wege.* Münch. med. Wochenschr., 1899, p. 682. Vgl. auch ABEL und BUTTENBERG : Zeitschr. f. Hyg., XXXII, 449.

2. AUGER : *Ueber Glyceroarsensäure.* Chem. Centralbl., 1902, I, 522.

3. BERGERON, DELENS und L'HÔTE : Ann. d'hygiène publ., 3. Ser., III, 23. Zit. nach LUDWIG.

4. BROUARDEL et POUCHET : *De l'intoxication arsénicale, aiguë et chronique.* Bull. de l'acad. de méd., 3. sér., XXI, 915, 1889.

5. CAILLOL DE PONCY et LIVON : *Recherches sur la localisation de l'arsenic dans le cerveau.* Journ. de pharm. et chim., XXX, 344, 1879.

6. CASPAR-LIMAN : Handbuch der gerichtlichen Medizin, 8. Aufl., 2. Bd., p. 398, 1889.

7. CHITTENDEN and SMITH : *Absorption of arsenic by the brain.* Stud. from the labor. of physiol. chemistry of Yale College, 1884-85, 141.

8. DEARDEN and KNECHT : *The elimination of arsenic through the hair and its relation to arsenical poisoning.* Lancet, 4. May 1901.

9. GAUTIER : *Sur l'existence normale d'arsenic chez les animaux et sa localisation dans certains organes.* Compt. rend. CXXIX, 929, Dez., 1899.

10. GAUTIER : *Localisation, élimination et origines de l'arsenic chez les animaux.* Compt. rend. CXXX, 284. 1900, CXXXV, 833, 1902.

11. GUARESCHI : *Localizzazione dell'arsenico nell'organismo in un caso di avvelenemento.* Riv. di Chim. med. I, 17. Zit. nach Jahresber. für Tierchemie, 1883, 94.

12. HAMBERG : The chemist and druggist, XXI, 381, 1879. Zit. bei H. SCHULZ, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XIII, 258.

13. HEFFTER : *Das Lecithin in der Leber und sein Verhalten bei der Phosphorvergiftung.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XXVIII, 17, 1890.

14. HEFFTER : *Das Verhalten des Arsens im Organismus.* Verhandl. d. Ges. deutscher Naturf. u Aerzte. München, 1899, II, 50.

15. HEFFTER : *Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. 1. Teil: Anorgan. Verbindungen.* Ergeb. der Physiol. 2. Jahrg 1. Abt. p. 95, 1903.

16. JOHNSON und CHITTENDEN : *Ueber die Verteilung des Arseniks im menschlichen Körper in einem Fall von Arsenikvergiftung.* Jahresber. f. Tierchemie X, 152, 1880.

17. LUDWIG, E. : *Ueber die Verteilung des Arsens im tierischen Organismus nach Einverleibung von arseniger Säure.* Wien. med. Jahrb., 1880, Sep.-Abdr.

18. MANN, DIXON : Discussion zu : REYNOLDS, *An account of the epidemic outbreak fo arsenical poisoning occurring in beerdrinkers in the North of England and the Midland counties in 1900.* Med.-Chirurg. transact., LXXXIV, 434, 1901.

19. POLENSKE : *Ueber eine schnell auszuführende quantitative Bestimmung des Arsens.* Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, V, 357. Ref. Chem. Centralbl., 1889, II, 58.

20. SCHERBATSCHEFF : *Ueber die Dauer der Ausscheidung des Arsens in gerichtlich-chemischer Beziehung.* Viertelj. f. ger. Med. 3. Folge, XIX, 233, 1900.

21. E. SCHIFF : *Ueber die Ablagerung von Arsen in den Haaren.* Chem. Centralbl. 1898, II, 372.

22. SCHOLTZ : *Ueber den Nachweis von Arsen auf biologischem Wege in den Hautschuppen, Haaren, Schweiss und Urin.* Berl. klin. Wochenschr., 1899, N° 42, Sonderabdr.

23. SELMI : *Chemische Toxikologie des Arseniks.* Ber. d. d. chem. Ges., XIV, 128, 1881.

24. SELMI : *Tolleranza degli animali domestici per l'arsenico e sua distribuzione nell'organismo* Riv. di Chim. med., I, 321. Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie, 1883, 95.

25. SLOWTZOFF : *Ueber die Bindung des Quecksilbers und Arsens durch die Leber.* HOFMEISTER's Beiträge, I, 281, 1902

26. VITALI : *Beitrag zum Studium der Umwandlung der arsenigen Säure im Organismus.* Pharmaz. Zeitung, 1893, p. 331, nach L'OROSI, XVI. 73.

27. WELANDER und ALMKVIST : *Ueber die Behandlung der Psoriasis mit intravenösen Arseninjektionen.* Nord. med. Ark., 1900, N° 21 (S.-A.).

28. v. ZEYNEK : *Ueber die Bindung des von der menschlichen Leber nach Arseneinnahme festgehaltenen Arsens.* Centralbl. f. Physiol., XV, 405, 1901.

Aus dem pharmakologischen Institute in Wien.

Beitrag zur Kenntnis der Diphtherie-Vergiftung.

von

HANS MEYER.

Die hier vorliegenden Mitteilungen enthalten die Resultate von orientierenden Versuchen, die ich in Gemeinschaft mit Dr Ransom vor längerer Zeit über das Zustandekommen der diphtherischen Lähmung angestellt habe. Die Versuche schlossen sich aus naheliegenden Gründen an unsere Versuche über Tetanusvergiftung an.

Bekanntlich treten die diphtherischen Lähmungen sowohl bei der Diphtherie des Menschen wie bei der Diphtherie-Infektion oder auch bei der reinen Intoxikation von Tieren immer erst nach wochenlanger Inkubation auf, wenn die primären akut febrilen Symptome längst abgelaufen sind. Die letzteren können bei Anwendung sehr kleiner Giftmengen oder abgeschwächter Gifte auch ganz fehlen, oder unmerklich bleiben, während die Paresen sich hinterher doch noch einstellen und auch durch die inzwischen eingeleitete Antitoxinbehandlung nicht beeinflusst zu werden scheinen. Die diphtherischen Lähmungen betreffen in der Regel entweder allein oder doch am stärksten die der Infektionsstelle oder Intoxikationsstelle zunächst gelegenen Muskeln, tragen also einen lokalen Charakter und weisen darin eine unverkennbare Analogie auf mit dem lokalen Starrkrampf bei der Tetanusvergiftung; und ebenso wie unter gewissen Umständen der Starrkrampf nicht der Impfstelle entsprechend lokal, sondern in entfernt gelegenen Bezirken auftreten kann, so ist auch unter besonderen Bedingungen im Tierexperimente die Diphtherie-Paralyse nicht ausgeschlossen lokal; wie denn auch bei menschlichen Erkrankungen

mitunter fern von der Erkrankunggstelle gelegene motorische und auch sensible Nervengebiete (Augen, Extremitäten, Zwerchfell) von der postdiphtherischen Lähmung betroffen werden. Dies gab uns Veranlassung zu untersuchen, ob dem insoweit gleichsinnigen Verhalten der Diphtherie- und Tetanusvergiftung auch analoge Ursachen zugrunde liegen, ob insbesondere auch für das Diphtherietoxin eine Aufnahme und Wanderung in den peripheren Nerven sich experimentell nachweisen liesse, wie es auf Grund klinischer Beobachtungen bereits für wahrscheinlich angenommen worden ist. (Vgl. namentltch die eingegende Analyse der Lähmungserscheinungen von HANSEMANN) (1).

Zunächst kam es uns darauf an festzustellen, ob das Diphtherietoxin nach der Injektion in einen peripheren Nerven imstande ist, schneller und direkter als bei der gewöhnlichen Vergiftung eine Lähmung herbeizuführen; ob diese Lähmung den Nerven selbst oder seine medullären Zentren betrifft, und ob das Gift dem Nerven entlang zu den Zentren wandert und sie angreift oder sie auf dem Wege der Blut- und Lymphbahn erreicht. Wir bedienten uns eines Diphtherie-Trockengiftes von dem nach übereinstimmenden Versuchen 1/50 mgr. die sicher wirkende tötliche Minimaldosis für Meerschweinchen von 250 gr. bildelt. Von diesem Gifte wurden jeweils frisch bereitete 10 % oder 1 % Lösungen zu den Injektionen benützt.

Um überflüssige Wiederholungen zu vermeiden, sollen hier von unseren ziemlich zahlreichen Versuchen nur einige wenige mitgeteilt werden, die mir genügende Beweiskraft zu haben scheinen.

Versuch 1.

24.5.01. Katze von 2700 gr., Aethernarkose.
12 h., 0,08 c.c. Diphtheriegiftlösung in den linken N. ischiadicus injiziert. Die Injektionsmenge wurde über 2 Nervenstränge verteilt. = 1000000 + M. = 37 + M pro gr. Körpergewicht.

25.5.01. Morgens: keine deutlichen Erscheinungen.
6 h. abend. Das linke Hinterbein fast total gelähmt, wird nachgeschleppt. Keine Schwellung an der Wunde.

26.5.01. *Beide Hinterbeine* total gelähmt. Tier krank; abends tot.

Sektionsbericht: Die Wunde im linken Hinterbein ist trocken, keine Eiterung, kein Zeichen von Entzündung im Gewebe mit Ausnahme einer linsengrossen stark geröteten Drüse am peripheren Ende der Wunde. Der Nerv selbst ist stark gerötet

(1) « Ausgedehnte Lähmungen nach der Diphtherie, an sich selbst beobachtet ». Virchow's Archiv., Bd. 115, 1889.



sowohl unterhalb wie oberhalb der Injektionsstelle; Die Reizerscheinungen reichen bis zum Rückemmark und zwar in beiden Wurzeln, in deren Nähe das Rückenmark selbst etwas rötlich ist. Der rechte Ischiadikus sieht normal aus. Leber stark verfettet, sonst nichts Abnormes.

Der Zeitpunkt, zu welchem die ersten Lähmungserscheinungen auftraten, ist nicht beobachtet worden, aber jedenfalls hatte sich innerhalb 30 Stunden eine vollständige Paralyse des injizierten Beines eingestellt, welche sich später auf das *andere* Hinterbein erstreckte. Der Versuch zeigt, dass die intraneurale Injektion von Diphtherietoxin eine ausgesprochene lokale Lähmung herbeiführen kann, und zwar nach einer so kurzen Zeit, wie man sie nach subkutaner Vergiftung *niemals* beobachten kann. Ferner dass die Lähmung abgesehen von der Schädigung des Nerven an der Injektionsstelle aller Wahrscheinlichkeit nach zentral d. h. *im Rückemmark* angreift, da auch das andere Hinterbein am 3. Tage völlig gelähmt ward, während die übrige Körpermuskulatur der Katze zunächst verschont blieb. Die nächstliegende Deutung ist, dass das Gift den injizierten Nerven entlang zu den Rückenmarkszentren aufsteigt und sich hier weiter verbreitend zuallererst die nächstbenachbarten motorischen Zentren ergreift, also sich ähnlich verhält wie das Tetanusgift; dass es sich im übrigen aber durch die Blut- und Lymphzirkulation im Körper verbreitet und je nach Umständen Schädigungen in verschiedenen Organen, namentlich der Leber, dem Herz, den Nebennieren u. s. w. verursacht.

Bei der Anwendung sehr geringer Giftmengen bleibt die schädigende Wirkung des Giftes, wie es scheint, auf die Applikationsstelle beschränkt, wofür der folgende Versuch ein Beispiel gibt.

Versuch 2.

28.5.01. Katze von 3000 gr., Aethernarkose.
12 h., 0,08 c.c. 10fach verdünnte Diphtheriegiftlösung über 2 Stränge des linken N. ischiadicus verteilt. = 10000 + M. pro = 3,3 + M. pro 1 gr. Körpergewicht.
8 h. Abends. Die Katze kann sich frei bewegen, keine Lähmung.

29.5.01. 9 h. Temp. 40^{0}8, krank; Harn enthält Eiweiss.
6 h. Abends. Temp. 40^{0}7. Wenig verändert. Die bereits eingetretene Paralyse erstreckt sich vom Knie abwärts auf den Unterschenkel, der sowohl *motorisch* wie *sensibel* völlig gelähmt erscheint.

30.5.01. Temp. 40^{0}0: nicht mehr so krank, sonst unverändert.
6 h. 35′. Temp. 39^{0}6, fängt an zu fressen.

31.5.01. Temp. 39^{0}7. Keine Veränderung.
Abends. Temp. 38^{0}7.



4.6.01. Munter, frisst gut. *Die Lähmung besteht unverändert fort.* Die Katze wurde äthe-risiert und die Wunde aufgeschnitten. Alles war fest geheilt. Um dem N. ischiadicus herum u. in der Muskelspalte ziemlich viel fibrinöses Exsudat. Der Nerv selbst war in eine Art Scheide eingeschlossen. Es gelang nicht, bei Applikation der Elektroden den Nerven zu erregen.

26.6.01. Motorische Lähmung unverändert. Sensibilität kehrt zurück.

13.6.01. Noch ebenso.

Die Katze hatte ungefähr 1/10 der Giftdosis erhalten, welche bei der ersten war angewendet worden, und demgemäss waren auch die Lähmungs-erscheinungen wesentlich geringer. Es entstand nur eine motorische und sensible Paralyse des Beines unterhalb der Injektionsstelle, am 14. Tage war die sensible Lähmung fast geschwunden.

Wie bei der Untersuchung über die Tetanus-Vergiftung suchten wir auch hier den Transport des Giftes auf dem Wege der Blut- und Lymph-bahn durch gleichzeitige Applikation von Antitoxinen zu verhindern, um dadurch einen etwa bestehenden Transport im Nerven sicherzustellen. In dem einen der hier mitzuteilenden Versuche brachten wir das Antitoxin in die für die Diphtherie-Injektion vorbereitete Wunde, was im Allgemeinen zur Immunisirung eines Tieres genügt, bei dem andern Versuche injizierten wir das Antitoxin direkt in die Blutbahn.

Versuch 8.

4.6.01. Katze von 3300 gr., Aethernarkose.

4 h. 10'. 0,08 c.c. Diphterielösung in den linken N. ischiadicus = 100000 + M. = za. 30 + M. pro 1 gr. Gleich darauf wurde die Wunde mit reichlichen Mengen hochwertigen Antitoxins ausgespült.

7 h. abends. Temp. 40°. Keine Lähmung.

5.6.01. Der linke Hinterfuss ist etwas lahm u. unempfindlich.

6.6.01. Der linke Hinterfuss ist deutlich lahm.

8.6.01. Das linke Tibiotarsalgelenk und der Fuss sind motorisch und sensibel gelähmt, die Katze geht auf 3 Beinen. Schwanz beweglich und empfindlich.

12.6.01. Die Lähmung der motorischen und sensiblen Nerven besteht unverändert fort, aber auch das rechte Hinterbein scheint jetzt etwas schwach und unbe-holfen zu sein.

23.6.01. Unverändert.

25.6.01. Das linke Hinterbein unverändert. Die Katze scheint etwas unwohl, sie bewegt sich ungern und wie wenn das ganze Hinterteil paretisch wäre.

30.6.01. Die Katze hat sich erholt, aber die Schwäche hinten ist deutlicher geworden, das *rechte* Hinterbein wird ungeschickt bewegt und knickt oft beim Gehen zusammen.

2.7.01. Beim Versuch zu gehen versagt das *rechte* Bein u. das Tier fällt, wenn es sich schnell umdrehen will, um. Es kann nicht frei stehen, sondern lehnt sich an irgend einen festen Gegenstand an. Sensibilität normal mit Ausnahme des linken Hinterbeines.



3.7.01. Das rechte Hinterbein wird beim Gehen nicht benützt. Die Katze zieht es in die Höhe und stützt sich, so gut es geht, mit dem lahmen linken Bein, oder sie fällt um. Das rechte Hinterbein ist so empfindlich, dass leise Berührung Schmerzäusserung hervorruft.

7.7.01. Die Katze kann sich kaum erheben, das Stehen ist nur möglich, wenn sie sich an etwas anlehnt. Ueberempfindlichkeit des rechten Hinterbeines dauert fort. Munter, frisst gut.

12.7.01. Rechtes Hinterbein besser.

14.7.01. Kann das rechte Hinterbein wieder benützen, erholt sich. Ausser Versuch.

Obwohl in diesem Versuche infolge der präventiven Antitoxinbehandlung eine allgemeine Vergiftung ausblieb, und das Tier sich erholte, trat doch auch hier eine Lähmung nicht nur des Nervus ischiadicus im injizierten Beine ein, sondern, wenn auch erst viel später, eine starke Parese in der *korrespondierenden* Extremität. Schon dieser Versuch macht es sehr wahrscheinlich, dass das Gift zu den Rückenmarkszentren des sekundär gelähmten Beines nicht auf dem Wege der Blutbahn hat gelangen können. Noch schlagender geht dies aus folgendem Versuche 4 hervor.

Versuch 4.

28.5.01. Katze von 2800 gr., Aethernarkose.

12 h. 53′, 0,08 c.c. Diphtheriegiftlösung in 2 Stränge des rechten N. ischiadicus verteilt. = 100000 + M. = za. 35 + M. pro 1 gr. Körpergewicht.

8 h. Die Katze bewegt sich frei umher.

29.5.01. Morgens. Temp. 39^{0}9. Das rechte Hinterbein etwas lahm.

6 h. Abends. Temp. 39^{0}9.

30.5.01. Morgens. Die Lähmung des rechten Hinterbeines ist deutlicher und die Empfindlichkeit desselben herabgesetzt.

Abends. Temp. 39^{0}7. Das Tier ist munter und frisst.

31.5.01. Morgens. Temp. 39^{0}6. Das rechte Hinterbein unterhalb des Knies ist gelähmt und unempfindlich. Katze munter, frisst, Wunde heilt.

Abends. Temp. 38^{0}8.

1.6.01. *Der Schwanz* ist fast bis zur Wurzel unempfindlich, sonst wenig Veränderung.

2.6.01. Das *rechte* Hinterbein ist noch lahm, die Lähmung wird deutlicher, wenn die Katze sich durch Umherlaufen ermüdet. Auch das *linke* Hinterbein ist schwach. Die Reflexe sind im rechten Hinterbein erloschen, im linken nicht. Schmerzempfindlichkeit im rechten Hinterbein stark herabgesetzt, im linken ungefähr normal. *Schwanz bis fast an die Wurzel ganz unempfindlich und unbeweglich,* nur die Wurzel wird bewegt, der übrige Teil hängt regungslos herab.

3.6.01. Keine wesentliche Veränderung.

6.6.01. Katze scheint sich zu erholen.

12.6.01. Das rechte Hinterbein ist noch lahm und unempfindlich. Der grösste Teil des Schwanzes gleichfalls. Das *linke* Hinterbein ist jetzt *fast ebenso lahm als* das *rechte,* aber die Schmerzempfindlichkeit ist nur etwas geringer als normal,

13.6.01. N. Der Zustand ist schlechter geworden, die Lähmung erstreckt sich auf die *Vorderbeine*.

Abends. Die Katze kann weder gehen noch stehen.

14.6.01. Tot gefunden.

Sektionsbericht: Die Wunde am Bein ist glatt geheilt. Der operierte Nerv ist von etwas käsigem Material umgeben, sieht aber normal aus.

Trotz der enormen Dosis von Antitoxin, dessen Wirkungswert gegenüber dem Diphtheriegifte von uns durch zahlreiche Kontrollversuche war festgestellt worden, und obwohl das Antitoxin 1/2 Stunde vor der Injektion des Giftes intravenös dem Tiere beigebracht worden war, trat eine im Rückenmark sich langsam ausbreitende Lähmung ein, durch die zunächst der Schwanz, dann das dem operierten korrespondierende Hinterbein und schliesslich auch die vorderen Extremitäten und die Atemmuskulatur ergriffen wurden. Die Giftdosis an sich war gross genug, wie das Beispiel des 1. Versuches schon zeigt, die Katze im Laufe von 1-3 Tagen zu töten. Dass diese akut letale Wirkung ausblieb, beweist mit, dass das in die Blutbahn übergegangene Toxin von dem Antitoxin unschädlich gemacht worden. Danach scheint der Schluss zwingend, dass das ins Innere des Nerven injizierte Gift in seiner Axenzylinder-Bahn das Zentralnervensystem erreicht hat, unzugänglich für das *Antitoxin*, das, wie es scheint, *ebenso wenig wie das Tetanusantitoxin in die innere Nervenbahn einzudringen vermag*.

Bei unseren Tetanusversuchen hatten wir die Beobachtung gemacht, dass nach Injektion des Giftes in das *Rückenmark* die Inkubationszeit wesentlich abgekürzt wurde. Wir haben die gleichen Versuche auch mit Diphtherietoxin angestellt.

Versuch 6.

30.5.01. Katze von 1800 gr., Aethernarkose. Rückenmark zwischen dem 2 u. 3. Lendenwirbel frei gelegt u. um 10 h. 30', 0,02 c.c. 10fach verdünnte Diphtheriegiftlösung in die Substanz des Rückenmarks injiziert = 25000 + M. = za. 14 + M pro 1 k gr. Körpergewicht.

11 h. 45'. Temp. 37°9.

6 h. 30'. Temp. 41°1, sieht krank aus, keine deutlich erkennbare Lähmung.

31.5.01. 8 h. V. Temp. 41°0. Das rechte Hinterbein ist fast völlig lahm, das linke schwach. Die Katze schleppt das rechte Bein nach und kann sich nur wenig mit dem linken helfen. Empfindlichkeit etwas herabgesetzt. Schwanz total gelähmt und unempfindlich. Wunde trocken.

5. h. N. Auch das linke Hinterbein ist jetzt fast völlig gelähmt. Die Katze schleppt die beiden Hinterbeine nach, und der Schwanz ist unbeweglich. Die gelähmten Teile sind auch unempfindlich. Reizt man die untersten



Lendenwurzeln mit dem elektrischen Strome, so entsteht ein ausgeprägter Tetanus beider Hinterbeine anscheinend ohne Schmerzemfindung.

6 h. Temp. 39°5.

1.6.01. 8 h. Temp. 36°. Das ganze Hinterteil der Katze ist motorisch und sensibel gelähmt.

6 h. Nachm, Temp. 36°5.

2.6.01. 8 h. Temp. 34°5. Wie gestern. Vorn keine Lähmung und keine Unempfindlichkeit.

3.6.01. Tot gefunden.

Sektionsbericht: Die Wunde ist trocken und im Heilen begriffen. Das Rückenmark oberhalb und unterhalb der Injektionsstelle stark gerötet. Die Rötung reicht unten bis zu den grossen Nerven des Schwanzes, oben etwa zum 4. Dorsalwirbel. In der unmittelbaren Nähe des Einstiches sind die Spinalganglien auch stärk gerötet. Die Stämme der beiden Nn. ischiadici zeigen nichts Auffälliges. Leber fettig degeneriert, andere Organe normal.

Trotz der sehr kleinen Menge Gift, die injiziert worden, hatte sich bereits innerhalb 24 Stunden eine schwere Lähmung des rechten Hinterbeines und des Schwanzes entwickelt, und einige Stunden darauf waren beide Hinterbeine oder vielmehr das ganze Hinterteil der Katze motorisch und sensibel gelähmt.

Versuch 7.

5.7.01. Katze von 3000 gr., Aethernarkose. Rückenmark zwischen dem 4. u. 5, Lendenwirbel freigelegt und um.

9 h. 45' V. 0,04 c.c. Diphtheriegiftlösung in die Substanz des Rückenmarks nach dem Schwanze zu injiziert = 50000 + M. = za. 16 + M. pro 1 gr. Körpergewicht.

3 h. N. sieht etwas krank aus, kann sich jedoch noch frei bewegen.

6. h. 30', krank. Temp. 41°7. Keine deutliche Lähmung.

9 h. abend, krank; die *Hinterbeine* und *der Schwanz* sind *lahm* und insensibel. Die Vorderbeine kann die Katze gut benützen, sie schleppt sich damit umher.

11 h. Wenig Veränderung.

6.7.01. 8 h. V. Temp. 36°5. Die Katze liegt auf der Seite und kann sich nicht von der Stelle bewegen. Die Hinterbeine und der Schwanz sind völlig lahm und insensibel; die Vorderbeine sehr schwach, aber schmerzempfindlich. Keine Stimme.

7.7.01. 9 h. V. Die Katze liegt wie gestern. Vorderbeine und Kopf beweglich und empfindlich. Hinterbeine und Schwanz wie gestern.

7 h. N. Wenig Veränderung.

8.7.01. Tot gefunden.

Aus diesen hier in Kürze mitgeteilten Versuchen scheint mir mit grosser Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, dass, der eingangs geäusserten Vermutung entsprechend, das Diphtheriegift auf dem Wege der Nerven d. i. der Axenzylinder und zwar auch ohne Beteiligung der Blut- und

Lymphbahn zum Zentralnervensystem gelangen kann und dass das Antitoxin es auf diesem Wege nicht erreicht analog dem Verhalten des Tetanusantitoxins. Ob indessen das Gift zu dem Zentralnervensystem ausserdem auch auf dem Wege der Blutbahn gelangen kann, haben wir durch unsere Versuche nicht ausschliessen können : die allgemeinen, das Herz und andere lebenswichtige Organe betreffenden Giftwirkungen des Diphtherietoxins lassen eine so weitgehende Analyse, wie sie uns bei der Tetanus-Vergiftung gelungen, nicht leicht ausführen. Es geben daher unsere Versuche nur eine unvollständige Beantwortung der aufgeworfenen Frage und können mithin nur als ein vorläufiger Beitrag zu ihrer Lösung betrachtet werden. Indessen glaubte ich dieselben um so eher veröffentlichen zu sollen, als sie zugleich eine Bestätigung mehrerer wesentlicher Resultate der inzwischen erschienenen Arbeit von ALFREDO VILLA geben (1), insofern aber auch eine wesentliche *Vervollständigung* und *Erweiterung* derselben, als es uns gelungen ist, trotz der Antitoxinbehandlung vom Nerven aus schwere und sogar tötliche Vergiftungen herbeizuführen und dadurch den Gifttransport im *Nerven selbst* zu beweisen.

Wien, im Juli 1905.

(1) ALFREDO VILLA : *Delle conditioni del sistema nervoso nella infezione difterina.* Mortara, Vigevano, 1903.

Laboratorio di Materia medica della Regia Universitá di Torino.

Sulla azione farmacologica dell'ossido di carbonio

DI

PIERO GIACOSA.

Nello studio di un farmaco si può facilmente cadere vell'errore di considerare come essenziali e determinanti dell'azione alcune modificazioni che il farmaco induce nei tessuti o che vi subisce, sopratuttose esse possono prestarsi ad una interpretazione plausibile dell'azione stessa.

È talora anche accaduto che sulla scorta di ragionamenti viziati da questo errore si siano sperimentati dei farmaci nuovi, e che essi abbiano constituito un vero acquisto per la terapia, benchè il loro modo di agire dipenda da ull'altre cause che non siano quelle che si sono invocale per falli adottare In parecchi casi l'errore della ipotesi primitiva fondata su false presunzioni è stato facilmente riconosciuto; in altri esse si mantiene ancora ed anzi coll'andar degli anni va man mano acquistando un certo carattere dommatico, al quale conferisce il successivo passare dall'uno altro trattato che gli costituitie come una successione di consacrazioni, mentre in realtà non è se non la cieca accettazione d'una dottrina che non si discute.

L'esempie più tipico, a parer mio, di questo perpetuarsi di un errore ci è dato della dottrina dell'azione farmacologica dell'ossido di carbonio, considerato come veleno che agisce per sottrazione dell'ossigeno del sangue, la quale venne la prima volta e con molta autorità di argomenti e apparenza di veritá formulata da C. Bernard. Era cosi chiara cosi sufficiente la dimostrazione di una intossicazione risultante dal cessare

della funzione respiratoria del sangue, che non si cercò altro e che le voci elevatesi qua e la che attribuivano all'ossido di carbonio una velenosità specifica affato indipendente dal suo modo di agire sulla emoglobina furono soffocate sotto il coro dei credenti nel dogma classico.

Non ho duopo di ricordare qui i fatti noti a tutti i farmacologi, sulla affinità dell'ossido di carbonio per l'emoglobina considerata in relazione con quella dell'ossigeno, sulla stabilità del composto che si forma, sulla relazione che vi è fra la quantità di carbossiemoglobina circolante nel sangue e il decorso dei sintomi dell'avvelenamento. Dal complesso di tutti questi fattori, che sono ben studiati e accertati in ogni particolare si può assorgere ad una spiegazione dell'azione tossica che appare più che sufficiente e che può dispensare dal ricorrere ad un altra. Senonchè questo modo di ragionare che nella pratica corrente o in materia giudiziaria può reputarsi corretto e plausibile, non ha valore in scienza dove incombe di cercare le verita vera, non la causa sufficiente. Può benissimo avverarsi il caso in cui vi sia una concordanza, un parallelismo cosi stretto fra due ordini di fatti, da farli ritenere come legati fra di loro da una relazione causale, mentre il nesso non è se non di concomitanza in dipendenza di una causa comune che influisce in egual misura sulle due serie di fenomeni.

Nell'indagine dell'azione dell'ossido di carbonio si è sempre seguito il sistema di studiare il decorso dell'avvelenamento mettendolo in relazione colle modificazioni caratteristiche del sangue; il problema non venne mai affrontato da altri lati. Non si volle neppure dar peso a fatti che venivano continuamente sotto l'occhio degli sperimentatori e che avrebben dovuto illuminarli fin da principio; i quali fatti dimostravano che questo gaz introdotto per altra via che non sia la respiratoria perde gran parte di sua velenosita, benché in questi casi esso penetri anche indubbiamente nel sangue. Se si fossero bene vagliate queste osservazioni non c'è dubbio che si sarebbe dovuto riconoscere che almeno una parte del problema dell'azione di questo formaco debba risolversi ricercando le relazioni che corrono fra la funzione respiratoria (nel suo complesso e non solo del sangue) e l'ossido di carbonio.

Un altro modo di studiare la questione veune trascurato; quello di verificare la dottrina accettata universalmente, collo studio della fase finale dell'avvelenamente anzichè con quello del suo decorso. Si è sostenuto che l'ossido di carbonio agisce per aver abolita la capacità respiratoria dell' emoglobina, si è verificati che la morte soprawiene in un momento in cui tale caparità non è se non in parte abolita, ma non si è voluto indagare se realmente la vita sia minacciata allorché il sangue che circola ha perduto in

eguale o in maggior misura la sua attitudine a fissare e cedere l'ossigeno.

È certo che per chiunque si metta in questa via la dottrina dell'azione anossiemica dell'ossido di carbonio appare vacillante; e a farla pericolare bastano degli esperimenti indiretti, poichè la riduzione della capacità respiratoria del sangue può ottenesti con molti altri mezzi diversi dalla parziale saturazione di esso con ossido di carbonio.

Guidato da queste considerazioni che ho cercato di svolgere, ho voluto affrontare il problema con una esperienza decisiva che valesse a dare un responso sulla attendibilità della dottrina generalmente ammessa; senza preoccuparmi per ora se non di togliere di mezzo l'errore, senza cercare di sostituire ad una dottrina un'altra.

Gli esperimenti che qui riferisco furono pubblicati negli atti della R. Accademia delle Scienze di Torino, vol. 39 (14 Febbrajo 1904) ma per le poca diffusione del periodico poterono passare inosservati. In questa e in una precedente memoria (vol. 38, 14 Giugno 1903) si trovano altri particolari e i dati della letteratura dell'argomento.

Facendo respirare l'ossido di carbonio o puro o diluito con aria, la morte avviene in un momento in cui il sangue contiene ancora una proporzione notevole di emoglobina normale. Se invece si fa gorgogliare ossido di carbonio puro nel sangue al di fuori dell'organismo, questo liquido si satura del gas e non contiene più ossiemoglobina, ma solo carbossiemoglobina (1).

Ho voluto sperimentare come si comportassero gli animali a cui, senza fare inalare ossido di carbonio, si sostituiva al loro sangue normale una quantità eguale o maggiore di sangue omogeneo saturo di questo gas. Esperimenti consimili si trovano già citati qua e là. Benedicenti e Treves (2) avevano sottratto ad un cane più della metà del suo sangue, sostituendolo con altrettanto saturo di CO; ma io spinsi il salasso fino agli estremi limiti compatibili colla vita.

Ecco como io procedevo: sceglievo un cane di peso elevato e gli sottraevo una quantità di sangue maggiore di quella che avrei avuto a trasfondere nel cane da dissanguarsi; questo sangue si defibrinava rapidamente, poi vi si faceva passare per mezz'ora una corrente di gas ossido di carbonio puro, ben lavato, esente da anidride carbonica: il sangue in questo frattempo si manteneva a 38°.

Prendevo poi un cane piccolo, da 5 o 6 chilogrammi; mettevo a nudo

(1) Hüfner: Archiv für exp. Path. u. Pharmak., 48, p. 87-99.

(2) Mosso etc.: *La respirazione nelle galerie*. Milano frat. Treves, p. 79.

la carotide e la giugulare dello stesso lato; nella giugulare assicuravo una cannula destinata alla trasfusione, da iniziarsi appena terminato il salasso e scomparso il pulsare dell'arteria. Un'altra cannula nella carotide serviva a dissanguare l'animale. Il sangue così raccolto fino all'ultima goccia si riceveva in un recipiente tarato e si pesava rapidamente per conoscere la entità del salasso. La quantità di sangue trasfuso era ordinariamente superiore a quella del sangue sottratto, e raggiungeva dal 66 al 70 % della quantità totale del sangue dell'animale, ragguagliata ad $^1/_{14}$ del suo peso.

Quando si opera rapidamente l'esperimento procede senza alcun inconveniente: il cane, dissanguato fino a esser vicino a morire, si rianima instantaneamente; polso, respiro ricompaiono; in pochi minuti l'animale riappare normale, come se avesse ricevuto del sangue normale, e spesso accade che, slegandolo dopo terminata l'operazione, esso scenda da sè a terra e percorra la camera scodinzolando.

Non si osservano nè immediatamente nè più tardi sintomi gravi di alcuna natura; la temperatura può scendere di due gradi o più immediatamente dopo la trasfusione e risale poi in poche ore alla normale; il polso per lo più si accelera grandemente e nello stesso periodo torna alla normale. Il sensorio è illeso, il cane si muove e cammina normalmente, quantunque appaia stanco e si accovacci volontieri: spesso ha delle scosse generali come di brividi. Si osserva di solito una copiosa diuresi; in un caso vi fu pure diarrea; ma trattandosi d'un cane avventizio non è detto che non fosse già diarroico prima. Nelle urine non vi ha albumina nè zucchero. Il giorno seguente all'operazione il cane si mostra normale e mangia volontieri. Ecco tutti i fenomeni che conseguono all'introduzione nel corpo di una quantità così ingente di sangue ossicarbonico.

L'eliminazione dell'ossido di carbonio dal sangue in questi annimali ha luogo assai rapidamente. In un cane di Kg. 5,5 sottrassi 260 c.c. di sangue e li sostituii con 450 c.c. di sangue saturo di CO. Un'ora dopo l'iniezione, nel suo sangue, trattato coi riducenti, incominciava già a scorgersi la formazione della stria unica. Sull'andamento dell'eliminazione dell'ossido di carbonio in queste condizioni riferirò in un'altra nota. Qui ora registro i particolari sommarii delle esperienze da me fatte, dalle quali appare evidente l'assoluta innocuità dell'ossido di carbonio quando è legato alla sostanza colorante del sangue.

I. — 2 *maggio*. Cane di gr. 5500. Prima dell'esperimento: Polso 112, Temp. rettale 39°. Si tolgono 260 gr. di sangue dalla carotide (66 %), si trasfondono 540 di sangue ossicarbonico. Terminata la trasfusione il cane cammina a tutta prima barcollando, poi in

modo normale. Emette feci ed urine. Polso, 10 minuti dop la trasfusione, 200; T. rett. 36°,6. L'animale trema.

Quattro ore dopo la temperatura è risalita a 39°1, il polso a 110; rimangono costanti le condizioni dell'animale, che riposa, mangia ed emette molta urina. Continuano i tremiti fibrillari tratto tratto anche nel giorno consecutivo alla esperienza. La temperatura rimane sempre costante a 39°1.

II. — 4 *maggio*. Cane di 5000 gr. : prima dell'iniezione T. 39°,1; P. 62, R. 26. Si fa un salasso di 245 gr. (67 %) del sangue. Si iniettano gr. 265 di sangue ossicarbonico. Finita l'operazione il cane è vispo, percorre diverse camere del laboratorio, poi si accovaccia come stanco e trema per qualche minuto; si rialza di nuovo; il sangue che geme dalla ferita è ossicarbonico. Temperatura, mezz'ora dopo la trasfusione, 37°,8, polso 98.

III. — 6 *maggio*. Stesso cane della 1ª esperienza. Si sottraggono gr. 260 di sangue (66 %), si sostituiscono con 450 gr. di sangue saturo di CO. Durante la transfusione il respiro si sospende, ma colla respirazione artificiale il ritmo riprende tosto; polso 108; l'animale è normale, non lo si slega perchè si procede ad un'altra esperienza.

IV. — 13 *maggio*. Cane di gr. 5500 : si trasfondono, previo salasso, gr. 275 di sangue ossicarbonico (75 %). Il cane ha i soliti tremiti, si accovaccia. Dopo qualche ora appare affatto normale.

V. — 22 *maggio*. Cane di gr. 8450, molto vispo e ribelle; si lega, si prendre la pressione, 99 mm. P. 114, R. 12. Si pratica un salasso di gr. 437 (70 %); alla fine del salasso il polso è scomparso e il respiro sospero; la pressione scesa a zero. Si trasfondono immediatamente 500 gr. di sangue saturo di CO per la giugulare opposta. Il cane si è rimesso; 10 minuti dopo la trasfusione la pressione è salita a 109°; il polso è frequente (150), ma regolare; respiro calmo (12). Il seguito di quest'esperienza si riferisce più sotto.

Gli animali che hanno la quasi totalità del sangue saturato da ossido di carbonio mostrano una resistenza grandissima all'azione di questo gas introdotto per i polmoni. Anche questo fatto era già stato intravisto da parecchi autori, senza che vi abbiano tuttavia attribuito l'importanza che gli spettava (PETROWSKI, KLEBS, BENEDICENTI, TREVES et altri). Questa resistenza è tale che si può fare inalare agli animali ossido di carbonio puro, non diluito con aria, per parecchi minuti, senza produrre la morte, che in simili casi soppravviene invece quasi subitanea. Riporto qui alcune esperienze.

VI. — 6 *maggio*. Stesso cane della esperienza III. Pochi minuti dopo trasfusogli sangue ossicarbonico, senza slegarlo dal tavolo, gli si accosta alla bocca una canna di vetro da cui esce un getto di CO puro, avendo cura che contemporaneamente respiri ancora aria : l'animale non si agita, anzi è più tranquillo; polso 200, tremiti. Dopo sei minuti (alle ore 16,24), essendo passati 600 c.c. di ossido di carbonio, il cane pare addormentato; il polso è sempre frequentissimo (116). Il respiro diventa superficiale; permane il riflesso corneale. Si sospende, alle ore 16,30, l'inalazione d'ossido di carbonio, po



stacca l'animale, che giace inerte per 8 minuti; poi comincia a reagire agli stimoli. La pupilla è normale. Alle 16,53 il polso è disceso a 100; l'animale trema, ma è cosciente. Lo si rimette sul tavolo poco dopo per medicargli la ferita, da cui geme un poco di sangue (che allo spettroscopio si dimostra ossicarbonico); il cane si lagna, resiste, s'irrigidisce sulle zampe, abbaia. Cucita la ferita e lasciato a sè l'animale alle 17,10, si muove, cammina, ma appare stanco. Il giorno seguente è d'aspetto normale.

VII. — 22 *maggio*. Quest'esperienza fa seguito immediato alla V. Dieci minuti dopo trasfuso il sangue ossicarbonico, alle ore 11,50, introduco in una narice del cane, che è sempre legato per prendere la pressione, una canna di vetro, da cui esce un getto di ossido di carbonio puro sotto debole pressione. L'altra narice è libera. Allorchè si inizia l'insufflazione il polso è 166, regolare, il respiro 12, il tracciato respiratorio ben segnato; la pressione 100,3 mm. L'animale non reagisce al gas e continua in stato normale per più d'un minuto; allora rapidemente la pressione scende, e alle 11,51',40'', cioè 1',40'' dopo che inala l'ossido, scende a 62, mentre nulla è alterato nel ritmo nè nell'ampiezza del polso.

Raggiunto questo punto la pressione risale alquanto : si continua la insufflazione dell'ossido di carbonio : si osserva allora che il respiro tende a farsi debole e superficiale, mentre il polso è più raro è più ampio. Le alterazioni del respiro sono rapidissime e temendosi un arresto, alle 11,52',22'' si sospende la inalazione. La pressione in questo momento è a 63 mm.

L'animale respira lentamente e debolmente aria pura, il polso torna al tracciato primiero; in capo a 2 minuti polso è 140, la pressione 74, il respiro 22.

Si reprende allora l'insufflazione die CO; nuova rapida discesa della pressione fine a 39; nuovo rallentarsi e amplificarsi del polso, nuovo indebolirsi del respiro. Quando, dopo 1',59'', si allontana la canna dalla narice, il polso non batte più se non ogni 2 o 3 secondi e il respiro è quasi impercettibile. Liberato l'animale, in pochi secondi la pressione si rialza da 36 a 109, il cuore riprende a battere con maggiore frequenza; l'onda sanguigna à molto alta : fra gli estremi della diastole e della sistole nel tracciato è una distanza di 23 mm., mentre, a cuore normale, essa era di 3 a 4 mm. Il ritmo è ancora irregolare, come sono irregolari le pulsazioni rispetto all'ampiezza. Mentre il cuore accenna rapidamente a ristabilirsi, i disturbi restiratori sono più persistenti. Dopo 4 minuti che il cane ha respirato aria pura il tracciato del polso è eguale al primitivo normale, la frequenza è 122 e la pressione 129, ma il respiro è encora debole. Tuttavia non si è mai ricorso in tutta l'esperienza alla respirazione artificiale. Quando, terminata l'esperienza, l'animale si slega, appare stanchissimo, si accovaccia, rabbrividisce, ma respira sempre meglio. L'indomani era normale.

In questa esperienza è da notarsi che il cane sopportò per parecchi minuti l'inalazione di CO senza che insorgessero i rapidi e violenti disturbi respiratori e cardiaci che si osservano in casi consimili e con cani normali; che l'animale si riaveva tosto allontanato il veleno, e che perciò non morì ad onta della dose forte di gas respirato. I fenomeni tossici consistettero in un rallentarsi del respiro fino all'arresto; in un rallentarsi del polso che si più ampio come quando è notevolmente diminuita la tensione vasale;

in un discendere rapido della pressione, la quale, tuttavia, raggiunto un limite minimo, risale nella eguale misura.

L'ossido di carbonio mostra di essere essenzialmente un veleno del centro respiratorio.

Riassumiamo ora i fatti fin qui esposti.

Nelle esperienze che ho riferito, le condizioni sono sempre tali che il sangue che circolava negli animali trasfusi conteneva il 60-70 % di carbossiemoglobina. Ora è noto che al momento in cui un animale che inala ossido di carbonio muore, la quantità di carbossiemoglobina che circola nel suo sangue è molto minore (Dreser), quantunque non sia ancora stata determinata con sicurezza.

Basterebbe questa sola circonstanza perchè sorgano legittimi dubbi sulla dottrina che interpreta l'avvelenamento per ossido di carbonio come una anossemia. Se un animale che si dissangua fino al limite ultimo raggiungibile, ed a cui si sostituisce sangue che non ha più ossiemoglobina, ma solo carbossiemoglobina, non muore, ciò dimostra che non è la mancanza di quella porzione di ossigeno che fu sostituita dall'ossido di carbonio che lo avrebbe ucciso.

È da notarsi che l'iniezione di sangue ossicarbonico fatta rapidamente per la giugulare non induce arresto del respiro, il quale anzi riprende allorchè si era sospeso. Mosso iniettando per le carotidi sotto forte pressione e senza precedente salasso(1) sangue ossicarbonico, vide prodursi una lieve pausa respiratoria. Mosso si è messo in condizioni diverse dalle mie e produsse una forte pletora iniettando ad un cane non salassato il quattordicesimo del peso del suo corpo in sangue; l'iniezione si fece nel moncone periferico delle carotidi. Ad onta di ciò il disturbo fu affatto passeggero poichè in brevissimo tempo il centro respiratorio riprese tutta la sua funzionalità; quando invece insufflò ossido di carbonio in trachea osservò un arresto permanente, accompagnato da una rapida discesa della pressione e da progressivo rallentamento del cuore. Anche qui, dunque, si conferma la regola che l'inalazione di ossido di carbonio induce la morte, mentre la trasfusione di sangue ossicarbonico è quasi innocua. È difficile che i pochi secondi durante i quali si inietta ossido di carbonio in trachea bastino a dare una anossemia pari a quella del sangue saturo di ossido di carbonio. Dopo 10″ dacchè insufflava CO nella trachea Mosso vide già arrestarsi i movimenti respiratori(1).

(1) Mosso: *La respioazione nelle gallerie*, p. 285.

(1) L. cit., p. 281.



La teoria della anossemia solleva dunque fiere obbiezioni, il cui peso s'accresce ancora se si considera il fatto della aumentata resistenza all'ossido di carbonio inalato in quegli animali che abbiano già in circolo un sangue saturo al 70 % di ossido di carbonio.

Come mai, se è l'asfissia che produre tutti i fenomeni dell'avvelenamento per CO, un unimale semiasfittico che si asfissia maggiormente, non muore o muore solo dopo dosi grandissime? Perchè non è dubbio che prolungando l'inalazione di CO si possa davvero uccidere un cane che sia stato trasfuso con sangue ossicarbonico e ucciderlo *per asfissia*. Quando proprio si caccia via tutto l'ossigeno dal sangue, la morte per asfissia deve venire. In questo caso, ma, a parer mio, solo in questo caso, l'avvelenamento per ossido di carbonio è un'asfissia.

Nei casi ordinari non lo si può provare. Con ciò non è detto che i disturbi che si hanno per l'inalazione di CO in dose tossica non abbiano affinità con quelli che si hanno nell'asfissia. Non è impossibile che la presenza di CO e privazione di ossigeno, *per meccanesimi e vie diverse*, operino allo stesso modo sul centro respiratorio e sul cuore; ma non è detto con ciò che il CO sia un gas indifferente e che solo agisca scacciando l'ossigeno dal sangue. Per non citare altri, il MARCACCI ha già sostenuto che esiste nell'ossido di carbonio un'azione specifica che si esercita direttamente da questo gas sulle vie respiratorie; i fenomeni della intossicazione sarebbero conseguenza di riflessi. Io non entro, per ora, in questo dibattito. Farò notare soltanto che i tracciati che BENEDICENTI e TREVES producono per provare che vi è nell'avvelenamento acuto per CO inalato un primitivo disturbo dovuto ad asfissia diretta del cuore, al quale tiene dietro l'alterazione del respiro, e l'inferirne che essi fanno che non può trattarsi perciò di fenomeni riflessi, non s'accorda con quanto mostra il Mosso nelle sue esperienze, nelle quali il respiro si arresta immediamente dopo applicato il veleno e prima che il cuore se ne risenta.

Se le alterazioni cardiache si hanno per diretta asfissia del cuore, perchè non si ebbero nella mia esperienza in cui ad un cane con sangue ossicarbonico facevo inalare ossido di carbonio? Questa esperienza è molto instruttiva. Verso la fine si scorgono chiari i fenomeni asfittici, che insorgono lenti, come è loro natura, trattandosi di azioni chimiche lenti per sè stesse. La reazione che si ha nell'animale dell'ultima esperienza quando gli si spinge ossido di carbonio nella narice è molto debole e non ha nulla a fare colle subite, violente, disordinate alterazioni conseguenti ad inalazioni di CO in animali sani, le quali hanno tutti i caratteri di fenomeni riflessi.

Constatata nelle precedenti esperienze la quasi innocuità del sangue saturo di ossido di carbonio introdotto nei vasi di un animale, rimane a cercarsi la causa di questo fenomeno. Essa risiede nella rapida eliminazione del gaz venefico dei polmoni, eliminazione che è anche accompagnata da una parziale ossidazipne del CO in CO_2.

Per i particolari relativi a questo argomento che io anche ho stadiato sperimentalmente rimando alla mia memoria gia citata(1); le conclusioni alle quali io sono giunto sono che il tessuto polmonare favorisce l'eliminazione dell'ossido di carbonio dal sangue, sia dissociando la emoglobina ossicarbonica, sia ossidando il CO; fatto che del resto sisultava già, ma meno chiaramente da esperienze di Grehant e di Montuoro, e da altre di Nicloux.

Io sono convinto che la dottrina della ossidabilità dell'ossido di carbonio possa ormai ritenersi assodata, ed ho discussi i risultati delle esperienze che tale ossidabilità chiaravano di non esistere; e ricordai come anche per l'acido ossalico si sia dimostrato che esso si ossida nell'organismo.

Recenti esperienze fatte in questo istituto dal Dr Babel e non ancora pubblicate dimostrano la rapidità grandissima colle quale il sangue trasfuso saturo di ossido di carbonio nel sistema vasale d'un cane, ridiventi normale; lo stesso fenomeno si avvera anche in un animale che respira aria inquinata di ossido di carbonio dopo aver avuto trasfusione di sangue saturo di questo gaz venefico. Se invece si considera un animale a sangue normale che viene messo in una atmosfera contenente ossido di carbonio, le condizioni mutano e si tende ad accumulare CO nel sangue fino a raggiungere uno stato di equilibrio fra la tensione di quello fissato nel sangue e quello esistente nell'aria respirata. Ma data la innocuità della carbossiemoglobina non può neppure in questo caso attribuirsi la intossicazione alla permanenza di una certa quantità di questo composto nel sangue.

Non è mio intento di esaminare qui il vero meccanismo della azione farmacologica dell'ossido di carbonio; il mio compito consisteva a di struggere la dottrina della anossemia, e credo di aver raggianto il mio intento. Aggiungerò ancora che se si considera il comportarsi di altri veleni gazzosi quali p. e. l'acido prussico e l'idrogeno fosforato, si trova una stretta analogia coll'ossido di carbonio, e in tutti questi casi la fissazione del veleno nel sangue, nella sua combinazione emoglobinica, appare come è realmente, un meccanismo di difesa, per cui si sottrae une parle del

(1) Sul comportamento dell'ossido di carbonio dell'organismo. Nota 1 di P. Giacosa. Atti della R. Acc. delle scienze di Torino vol. XXXVIII, 14 Giugno 1903.



veleno fissandolo e così se ne libera l'organismo. Tale meccanesmo agisce completamente soltanto nei casi in cui l'ossido di carbonio è presente nell' aria in piccolissime quantita, inferiori alla dose tossica o in quelli ni cui lo si introduce per altre vie che non siano quelle respiratorie. Non vorrei poi neppure che alla mia espressione : innocuità della carbossiemoglobina, si desse un significato assoluto, perchè non è impossibile che i disturbi gravi dell'avvelenamente cronico per ossido di carbonio provengano da questo composto circolante nel sangue. Problema questo da studiarsi separatamente, coll'injezione continuata di sangue ossicarbonico in uno stesso animale, come si sta facendo in questo istituto.

Versuch den erregenden Einfluss pharmakologischer Agentien objektiv nachzuweisen.

VON

PROF. Dr MED. H. DRESER,
(Elberfeld).

Die Aenderungen im Bewegungsdrange, welche bei unseren Versuchstieren manche das Zentralnervensystem und besonders die Psyche erregende Arzneimittel hervorrufen, unterliegen einstweilen ausschliesslich subjektiver Beobachtung. Sehr erwünscht wäre es, letztere durch ein objektives Registrierverfahren zu ergänzen, um den erregenden Effekt der Arzneiwirkung nach Intensität und Dauer in Zahlen fixieren zu können.

Die Messung des Sauerstoffverbrauchs ist allerdings ein äusserst empfindlicher Indikator selbst für solch geringe Steigerungen der Muskeltätigkeit, bei denen ein gröberer mechanischer Effekt nicht einmal deutlich sichtbar wird. Der beliebigen Anwendung dieser chemischen Methode steht aber die erforderliche Apparatur und eine gewisse Umständlichkeit der Messung erschwerend im Wege.

Dem in den folgenden Versuchen benutzten Registrierverfahren liegt die Tatsache zu Grunde, dass jede einigermassen lebhafte Bewegung des Versuchstieres eine Erschütterung der Unterlage hervorbringt; ein populäres Analogon ist der « federnde » Balken, der auch in einem teppichbelegten Zimmer den Durchgang einer Person z.B. durch das Klappern aufgestellter Nippesfiguren verrät. Dasselbe Prinzip, aber in entgegengesetzter Absicht benutzen die Seismometer für die Messung der vertikalen Komponente der Erdbebenstösse.

Mein Versuchstier befand sich vor und während der zu beobachtenden Arzneiwirkung in einem kreisrunden Käfig mit leichtem Holzboden und aus leichtem Drahtgeflecht konstruierten zylindrischer Wand, von solcher Höhe, dass das Tier sich völlig aufrichten konnte; dem Entweichen und

Herausspringen der Tiere, das beim Maximum der Erregung anfangs vorkam, beugte ein nach dem Einsetzen des Tieres aufzusetzendes, flach-konisches Dach aus Drahtgeflecht vor. Unter dem Boden des Käfigs waren 3 im Winkel von 120° divergirende Holzspangen horizontal angebracht, die etwa 15 cm. länger als der Radius des Bodens die Aufhängungen für 3 oberhalb des Käfigdaches sich vereinigende Drähte trugen, mittelst deren der Käfig am unteren Ende einer von der Decke des Zimmers herabhängenden Spiralfeder vertikal auf und ab schwebte. Die Registrierung der vom Tier durch seine Bewegungen verursachten Auf- oder Abwärtsschwingungen des Käfigs geschah durch das Zählwerk einer ausrangirten Gasuhr; ein von der Unterseite des Käfigbodens herabhängender Bindfaden übertrug die Vertikalschwingungen auf die Antriebaxe des Zählwerks; er war mit soviel Gewicht gespannt, dass er ausreichende Reibung hatte, um das Zählwerk mitzunehmen. Da die Zählwerksaxe sich stets in derselben Richtung drehen muss, durfte nur die Aufwärts- oder die Abwärtsschwingung des Käfigs die Axe mitnehmen; dafür war in der Weise gesorgt, dass eine dünne, platte Feder, die auf der Axe fest angelötet ist, sich sanft an die in einer Richtung keilförmig geschnittenen Kronrad-Zähne einer locker um die Zählaxe drehbaren Scheibe anlegt; die andere Seite der Scheibe trägt eine kleine Metallrolle mit zirculärer Kerbe zur Aufnahme der darumgeschlungenen, durch das Gewicht gespannten, am Käfigboden befestigten Schnur. Die einseitig keilförmig geschnittenen Zähne lassen bei der Bewegung in der einen Richtung die an der Zählaxe befestigte Feder über sich weggleiten, weil die Zählaxe auf ihrer anderen Seite ein Zahnrad mit Sperrvorrichtung trägt, das die Rückwärtsdrehung verhindert. Bei der Drehung in entgegengesetzter Richtung wird aber das Zählwerk weiter vorwärts bewegt. Jede einigermassen kräftige Bewegung des Tieres, z. B. Erheben von der Unterlage, selbst bloss brüskes Heben des Kopfes bei einem schweren Kaninchen oder die Erschütterug des Körpers durch Niessen bringen den suspendierten Käfig zum Schwingen.

Besonders hochgradige psychische Erregungen ruft das Apomorphin an Kaninchen und das Diacetylmorphin an Katzen hervor.

Zur Aufstellung der Versuchsprotokolle wurde meist alle 5 Minuten der Stand des Zählwerks abgelesen und notirt; um die Beobachtungsergebnisse in Diagrammen darzustellen, wurden auf Millimeterquadratnetzpapier die Minute als Einheit auf der Zeitabscisse gleich 1 Millimeter und als Ordinatenhöhe 1/5, das Mittel der in den betreffenden 5 Minuten registrierten Tourenzahl aufgetragen, wobei eine ganze Tour gleich

10 Millimeter Höhe gewählt wurde. 10 cm. vertikale Verschiebung des Käfigs entsprachen 1,4 Einheiten des Zählwerks; eine ganze Tour des Einer-Zählrades (10 Einheiten) entspricht rund 70 cm. Weglänge in einer Richtung. Folgendes Beispiel soll dem Leser das Zustandekommen eines Versuchsprotokolls nebst dem daraus konstruierten Diagramm vorführen. (Siehe Tafel I. Fig. VI.)

Graues Kaninchen, 3250 gr.		Tourenzahl	Min.	pro Min.
3 h. 25′	19146,0			
3 h. 30′	51,0	5,0	5	1,0
3 h. 35′		0	5	0,0
3 h. 40′	54,5	3,5	5	0,7
3 h. 45′	55,5	1,0	5	0,2
3 h. 50′	58,0	3,0	5	0,6
3 h. 55′		0,0	5	0,0
4 h. 10′	61,0	3	15	0,2
4 h. 13′	0,0025	Apomorph. HCl (subkut).		
4 h. 13′	162,0			
4 h. 15′	163,0	1,0	2	0,5
4 h. 20′	170,0	7,0	5	1,4
4 h. 25′	190,0	20,0	5	4,0
4 h. 30′	233,0	43,0	5	8,6
4 h. 35′	275,0	42,0	5	8,4
4 h. 40′	293,0	18,0	5	3,6
4 h. 45′	322,	29,0	5	5,8
4 h. 50′	349,	27,0	5	5,4
4 h. 55′	366,	17,0	5	3,4
5 h.	377,	11,0	5	2,2
5 h. 5′	381,	4,0	5	0,8
5 h. 10′	384,	3,0	5	0,6
5 h. 15′		0,0	5	0,0
5 h. 20′		0,0	5	0,0

Im folgenden gebe ich nicht die Zahlen der Versuchsprotokolle selbst wieder, sondern die daraus konstruierten Diagramme, da diese viel anschaulicher sind und die aus den Versuchen zu ziehenden Schlüsse sich daran gewissermaassen von selbst ablesen lassen. Betrachten wir zunächst die am Kaninchen durch Apomorphin bewirkten Erregungszustände, so erweist sich der Vergleich derselben Dosen (stets subkutan) an demselben Tier besonders lehrreich. Die Diagramme zeigen uns nämlich, dass *zu verschiedenen Zeiten dasselbe Individuum auf dieselbe Giftdosis ganz verschieden stark reagiert.* Besonders deutlich tritt dies an den Kaninchen A und C

hervor, während Kaninchen B relativ am gleichmässigsten reagierte. Es war mir sehr überrasschend, dass ausser der wohlbekannten verschiedenen Empfänglichkeit verschiedener Individuen sogar bei dem Einzel-Individuum solche grosse temporäre Verschiedenheiten möglich sind. Auf die menschliche Therapie übertragen, besagt dieses Resultat, dass der Arzt selbst dann, wenn er den Effekt einer bestimmten Arzneidosis bei demselben Patienten schon einmal beobachtet hat, er dennoch im Wiederholungsfalle von einer von der früheren vielleicht recht verschiedenen Wirkung überrascht werden kann.

Das Apomorphin verliert durch Anlagerung von Halogenmethyl, wobei es in die quarternäre Ammoniumbase übergeführt wird, diese erregende Wirkung auf die Grosshirnrinde des Kaninchens vollständig. (1)

Da die Versuchsprotokolle und Diagramme wegen der Unwirksamkeit keine anderen als die geringfügigen normalen Bewegungen zeigten, ist eine Wiedergabe überflüssig.

Das Bromäthylat des Apomorphins befindet sich bekanntlich seit einiger Zeit unter den Namen « Euporphin » im Handel; mit diesem Produkt stellte ich auch meine Versuche an. Ausser der das Grosshirn erregenden Wirkung beim Kaninchen ist bei den Warmblütern, welche erbrechen können, auch die zentrale Brechwirkung des Apomorphins durch die Methylierung verloren gegangen. Von den peripheren Wirkungen des Apormorphins, Lähmung der quergestreiften Skeletmuskeln und des Herzmuskels, gibt es keine, die einer therapeutischen Anwendung fähig wäre. Die Vermehrung der Schleimsekretion zwecks Erleichterung der Expektoration bei Lungenkrankheiten ist nach SCHMIEDEBERG's Arzneimittellehre die Folge des nauseosen Zustandes, nicht aber direkte Wirkung des Brechmittels selbst. Da Apomorphinium aber nicht mehr brechenerregend wirkt, so fehlt seinen Salzen die « raison d'être » für die medizinische Anwendung.

---

(1) Bereits im Jahre 1869 hat FRASER in Edinburg an dem Beispiel des Atropins experimentell gezeigt, das durch die Anlagerung von Jodmethyl in dem Atropinium die Wirkung des Atropins auf des Zentralnervensystem völlig aufgehoben ist, unter Erhaltung der « peripheren » Wirkungen. Das von FRASER benutzte sehr zerfliessliche Sulfat des Methylatropiniums taugte wegen seiner Zerfliesslichkeit für die medizinische Verwendung gar nicht; direkt hinderlich war aber die FRASER'sche vergleichende Giftigkeitsberechnung des tertiären Atropins mit dem quarternären Atropinium, welche den fundamentalen Unterschied des tertiären Alkaloids bei Tier und Mensch total ausser Acht liess. Durch die Darstellung des nicht zerfliesslichen Methylnitrats des Atropins, des « Eumydrin », haben die Farbenfabriken vorm. Bayer diese seit 1869 mögliche Verbesserung des Atropins für medizinische Zwecke erst realisiert.

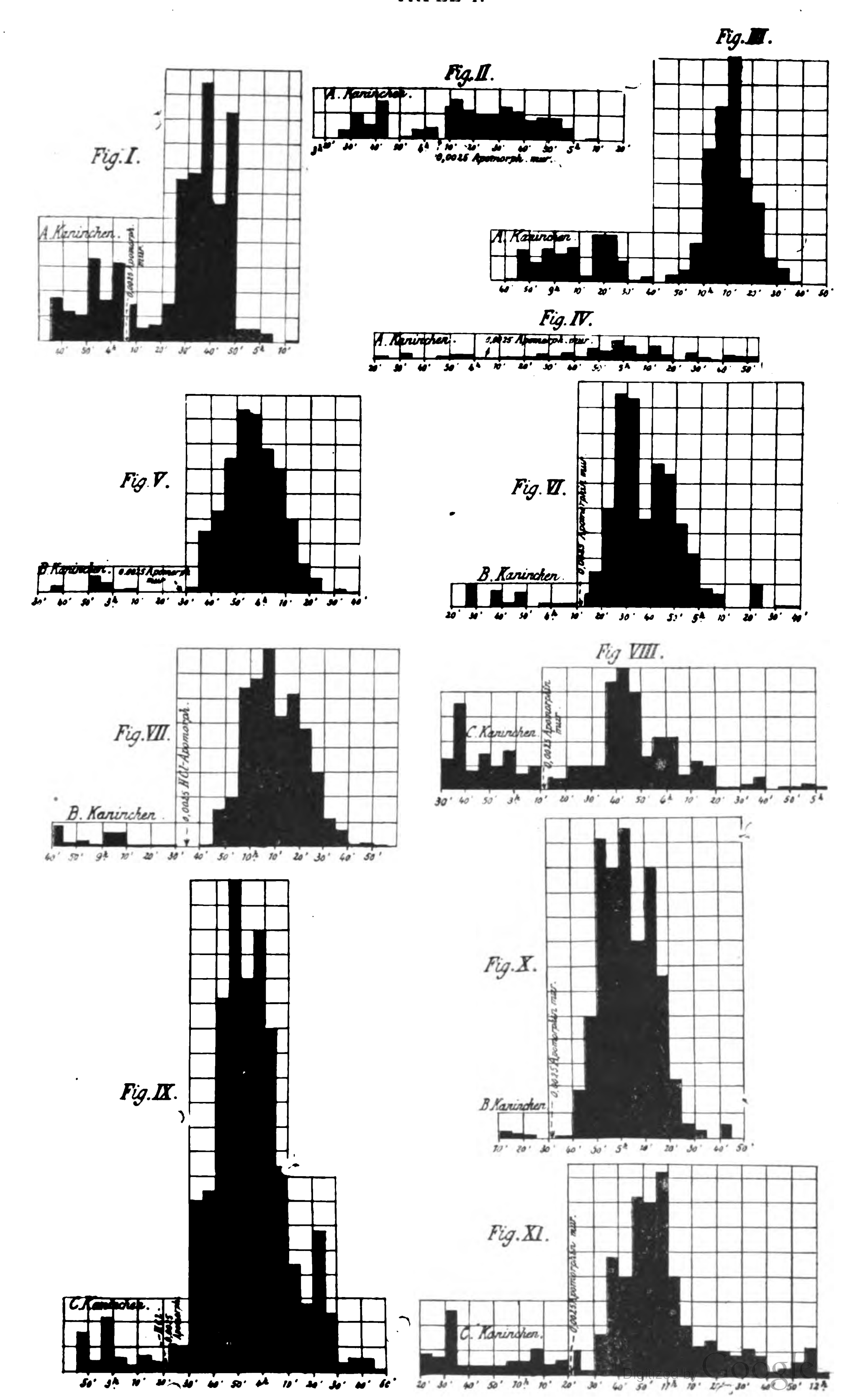
Aehnliche psychische Erregungssymptome wie das Apomorphin an Kaninchen rufen die *Azetylderivate des Morphins an Katzen* hervor, wie die folgenden Diagramme zeigen.

Bekanntlich giebt es zwei Monazetylmorphine, das eine am Phenolhydroxyl des Morphins substituierte, wirkte übereinstimmend in mehreren Vergleichsversuchen an denselben Katzen weniger intensiv als das am Alkoholhydroxyl substituierte. Das als « Heroin » medizinisch verwendete Diazetylmorhin wirkte meist weniger intensiv als das Monoazetylmorphin mit freiem Phenolhydroxyl, erkennbar an der Blaufärbung mit Eisenchlorid.

Da auf salzsaures Morphin und auf Kodeïnphosphat die Katzen so träge im Käfig liegen, wie sie es normal tun, hat die Wiedergabe der betreffenden Diagramme keinen Zweck. Merkwürdiger Weise war aber auch das Azetylkodein, bei dem Azetyl nur in der Alkoholhydroxylgruppe substituieren kann, selbst bis zu 0,01 gr. und mehr völlig wirkungslos. Bekanntlich war das am Alkoholhydroxyl substituierte Monoazetylmorphin gerade das allerwirksamste. Die Substitution des Phenolwasserstoffs durch Methyl unterdrückt offenbar ganz die beim Morphin so wirksame Hydroxylierung am Alkoholhydroxyl. In Analogie zum Euporphin oder Apomorphinium-brommethylat untersuchte ich auch das Jodmethyladditionsprodukt des Diazetylmorphins oder Heroins; die stark erregenden Wirkungen des Heroins auf das Katzengrosshirn wurden bei dem Jodmethylat des Heroins total vermisst. Die Azetylprodukte und das Salz der Heroiniumbase verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Dr O. Bonhöffer.

Das überraschendste Ergebnis war der Nachweis, dass am selben Tier und bei denselben Dosen des Medikamentes die nach obiger Methode registrierten psychischen Erregungszustände solch erhebliche Verschiedenheiten aufweisen, für die nur eine temporär wechselnde Disposition der Versuchstiere angenommen werden kann.

TAFEL I.


Fig. I.
A. Kaninchen.
0,0025 Apomorph. mur.
Fig. II.
A. Kaninchen.
0,0025 Apomorph. mur.
Fig. III.
A. Kaninchen.
Fig. IV.
A. Kaninchen.
0,0025 Apomorph. mur.
Fig. V.
B. Kaninchen.
0,0025 Apomorph. mur.
Fig. VI.
B. Kaninchen.
0,0025 Apomorph. mur.
Fig. VII.
B. Kaninchen.
0,0025 HCl-Apomorph.
Fig. VIII.
C. Kaninchen.
0,0025 Apomorphin mur.
Fig. IX.
C. Kaninchen.
Fig. X.
B. Kaninchen.
0,0035 Apomorphin mur.
Fig. XI.
C. Kaninchen.
0,0025 Apomorphin mur.



TAFEL II.

Fig. 1.

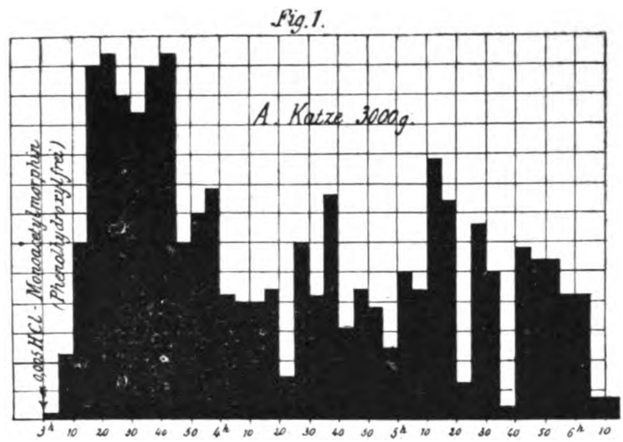


Fig. 2.

Fig. 3.

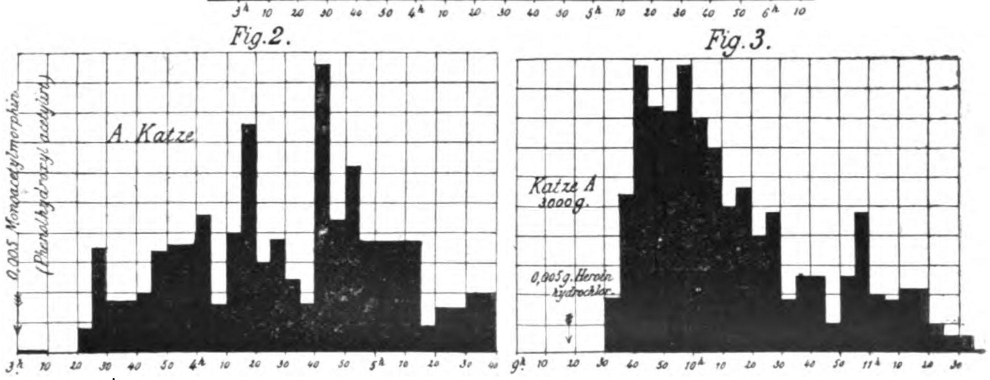


Fig. 4.

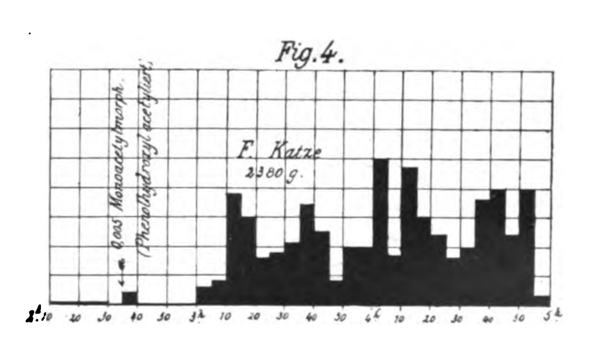
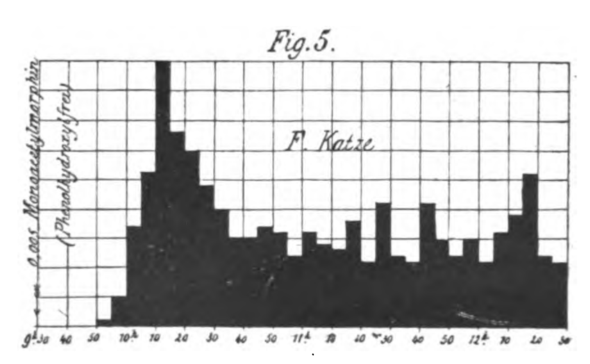


Fig. 5.





Arbeit aus dem « Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie » der Universität Gent. Direktor : Prof. J. F. Heymans.

37. Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Alkohols auf den Blutkreislauf des Menschen (1).

von

Dr med. MARTIN KOCHMANN,
I. Assistenten des Institutes.

In einer früher erschienenen Abhandlung (2) war der Versuch unternommen worden, den Einfluss des Aethylalkohols auf die Zirkulation des Warmblüters klarzulegen. Das Ergebnis meiner damaligen Untersuchungen darf wohl, weil zum Verständnis des Folgenden erforderlich, noch einmal kurz skizziert werden. Der Alkohol übt auf das nach der Methode Langendorffs isolierte Warmblüterherz in geringer Konzentration (0,3 % in verdünntem, 2 % in unverdünntem Blute) keine sichtbare Wirkung aus, weder eine günstige, noch eine schädliche (3). Oberhalb

(1) Eine Mitteilung der Ergebnisse dieser Untersuchungen ist bereits in der Deutschen medizinischen Wochenschrift, No 24, 1905, erschienen.

(2) *Die Wirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz*. Arch. internation. de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1904, Bd. XIII, S. 329.

(3) In einer kürzlich im Archiv f. exp. Path. und Pharmakol., 1905, Bd. 51, S. 459, erschienenen Arbeit : *Die Wirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz*, kommt O. Loeb zu etwas anderen Resultaten. Er findet nämlich, dass der Alkohol in Konzentrationen von 0,16—0,3 % eine kleine Vergrösserung der Systole des isolierten Herzens der Katze, sowie eine geringe Beschleunigung des Herzschlages hervorrufen könne. Unter 11 Versuchen waren diese Erscheinungen aber nur drei Mal mit Sicherheit zu konstatieren, drei weitere Versuche lieferten ein zweifelhaftes Ergebnis, ein Versuch war gänzlich negativ, und in den anderen waren die Ergebnisse durch Nebenumstände getrübt. Auch ich habe einmal am isolierten Katzenherzen eine geringe Pulsbeschleunigung wahrnehmen können, am isolierten Hundeherzen war etwas derartiges nie zu beobachten. Auch meine Versuche am nach der Methode Bock-Hering isolierten

dieser Konzentration jedoch ist immer eine Schädigung des isolierten Warmblüterherzens zu konstatieren. Am Tiere *in toto* bringt Alkohol bei einmaliger intravenöser Darreichung eine deutliche, wenn auch verhältnismässig schnell vorübergehende Blutdrucksteigerung hervor, welche auf einer Vasokonstriktion im Gebiet des Splanchnikus beruht, während die Gefässe in der Peripherie und die der Brusthöhle sich an der Gefässverengerung nicht beteiligen, sondern vielmehr erschlaffen. Durch diese eigentümlichen Verhältnisse kommt es zu einer besseren Durchblutung des Herzmuskels, welcher infolgedessen zu grösserer Tätigkeit angeregt wird.

Durch einige orientierende Versuche war es auch schon wahrscheinlich gemacht worden, dass sich die am Tier gewonnenen Resultate auf den Menschen übertragen liessen. Diese Untersuchungen am Menschen sind nunmehr wesentlich erweitert worden, um die Wahrscheinlichkeit zur Gewissheit werden zu lassen.

Bevor auf diese eigenen Versuche eingegangen wird, möge hier ganz kurz die einschlägige Literatur Erwähnung finden.

Von jeher erfreuten sich die Veränderungen des Pulses der Aufmerksamkeit der klinischen Beobachter, welche den Einfluss des Alkohols am Menschen studierten. Doch leider sind die Ansichten der Autoren, wie immer, wenn es sich um eine Wirkung des Alkohols handelt, recht widersprechend. Die einen behaupten, dass die *Pulsfrequenz* unter Alkoholwirkung zunehme, SCHMIEDEBERG (1) ist geneigt anzunehmen, dass diese Zunahme von der Umgebung abhängig sei, in welcher der Alkohol aufgenommen wird Andere wieder geben an, dass die Pulsfrequenz im Wesentlichen dieselbe bleibe (WENDELSTADT) (2). Schliesslich hat VON JAKSCH (3) bei seinen Untersuchungen gefunden, dass die Pulsfrequenz unter Alkoholeinfluss meistens heruntergehe.

Ueber die Veränderungen, welche mit der *Qualität* des Pulses vor

---

Kaninchenherzen zeigten, selbst auf die kleinsten Dosen Alkohols, weder eine Zunahme der Kontraktionsgrösse des Herzmuskels, noch eine Beschleunigung des Rythmus. Infolgedessen dürfte meine oben aufgestellte Behauptung, der Alkohol übe in geringer Konzentration weder eine günstige noch eine schädliche Wirkung auf das isolierte Warmblüterherz aus, im *allgemeinen* zu Recht bestehen.

(1) SCHMIEDEBERG, O.: *Grundriss der Arzneimittellehre und Toxikologie.* Leipzig, 1904, 4. Auflage.

(2) WENDELSTADT, H.: *Ueber die Wirkung des Weingeistes auf die Atmung des Menschen.* Arch. f. die ges. Physiologie, 1899, Bd. 76, S. 233.

(3) V. JAKSCH: *Der Weingeist als Heilmittel.* Verhandlungen des VII. Kongresses f. inn. Med., Wiesbaden, 1888.

sich gehen, sind die Meinungen weniger geteilt. Beinahe alle Autoren berichten, dass der Puls nach Aufnahme von Alkohol oder alkoholischen Getränken voller, kräftiger und schnellernder werde. Gleichwohl ist auch diese Ansicht nicht unwidersprochen geblieben. So geben von der Mühll und Jaquet (1) an, dass sich auf kleine Alkoholgaben der Puls auch qualitativ nicht ändere. Jedoch haben diese Autoren ihre Untersuchungen erst eine Stunde nach der Alkoholzufuhr begonnen, zu einer Zeit also, zu welcher, wie wir später sehen werden, die Alkoholwirkung auf den Blutkreislauf für gewöhnlich schon wieder verschwunden ist.

Vielleicht am übereinstimmendsten sind die Beobachtungen über die Erweiterung der peripheren Gefässe nach Alkoholaufnahme, was sich in subjektivem Hitzegefühl, vermehrter Schweissekretion und Rötung der Haut und des Gesichtes kund giebt. Auch die thermometrischen Messungen, welche besonders von der Binz'schen Schule (2) angestellt worden sind, sprechen unzweifelhaft für diese Angabe. Es wurde nämlich durch diese Untersuchungen festgestellt, dass unter Alkoholeinfluss die Temperatur der Haut zunehme, die des Mastdarmes aber eine Verringerung erfahre.

In den letzten Jahren wurden auch die Veränderungen des Blutdrucks des Menschen unter Einfluss des Alkohols eingehender studiert. Doch sind die Untersuchungen über diesen Gegenstand immerhin noch spärlich. Soweit ich Angaben in der Literatur finden konnte, existieren hierüber Arbeiten von Weissenfeld (3), welcher unter der Leitung von Binz seine Untersuchungen anstellte, von Swientochowski (4) und von Schüle (5). Ausserdem habe ich in meiner früheren Arbeit (l. c.) schon ein Protokollbeispiel meiner Versuche am Menschen gegeben. Weissenfeld fand, dass Dosen von 50—75 c.c. alten Xereswcins mit einem Alkoholgehalt von ungefähr 13,5 % den Blutdruck um 15-60 mm. Hg erhöhen. Die Versuche wurden mit dem v. Basch'schen Sphygmomanometer angestellt. Schüle

(1) v. d. Mühll und Jacquet: *Zur pharmakologischen Wirkung des Alkohols.* Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte, 1891, Bd. 21.

(2) Binz, C.: *Die Wirkung des Alkohols auf die Temperatur des gesunden Menschen.* Virchow's Arch., Bd. 53, 1871, S. 529, und andere Arbeiten.

(3) Weissenfeld, J.: *Der Wein als Erregungsmittel beim Menschen.* Inaugur.-Diss., Bonn, 1898, und Arch. f. d. ges. Physiol., 1898, Bd. 71, S. 60.

(4) Swientochowski, J.: *Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Blutcirculation.* Zeitschrift f. klin. Med. 1902, Bd. 46, S. 284.

(5) Schüle: *Ueber Blutdruckmessungen mit dem Tonometer von Gärtner.* Berlin. klin. Wochenschrift, 1900, Bd. 33, S. 776.

dagegen konstatierte, allerdings wurden nur wenige Versuche mit Alkohol vorgenommen, nach grösseren Dosen von Xereswein oder Kognak eine Senkung des Blutdrucks. Die Messungen wurden mit Hülfe des Gärtnerschen Tonometers ausgeführt. Leider hat SCHÜLE die Dosen, welche er gab, nicht näher bezeichnet. In der Arbeit von SWIENTOCHOWSKI findet man die Angabe, dass der Alkohol eine Senkung des Blutdrucks zur Folge habe. Die Dosen, welche der Verfasser seiner Versuchspersonen gab, waren ausserordentlich grosse, 50—100 c.c. ja sogar 150 c.c. 50 % Alkohols. Nur in zwei Fällen sah SWIENTOCHOWSKI trotz dieser ungewöhnlich hohen Gaben eine geringe Blutdrucksteigerung eintreten.

Auch hier also stehen sich die Ansichten eigentlich diametral gegenüber. Doch glaube ich später zeigen zu können, dass die widersprechenden Meinungen nicht gänzlich einvereinbar sind; die engegengesetzten Versuchsergebnisse lassen sich vielmehr zwanglos aus den verschiedenen Alkoholgaben erklären, welche bei den Versuchen gegeben wurden.

Die Schlussfolgerungen, welche die einzelnen Untersucher aus ihren Beobachtungen ziehen, sind natürlich ebenso von einander abweichend wie die Ergebnisse ihrer Experimente.

Meine eigenen Versuche, die Alkoholwirkung auf den Blutkreislauf des Menschen betreffend, zerfallen in drei verschiedene Gruppen. Die erste derselbe beschäftigt sich mit den Veränderungen, welche der *Blutdruck* nach Alkoholaufnahme erfährt, die zweite mit den *Veränderungen des Pulses,* und in einer dritten Versuchsreihe endlich wird es unternommen werden, auch das *Herz* in den Kreis pharmakologischer Untersuchungen zu ziehen.

Zunächst einige Worte über die Versuchsbedingungen! Den eigentlichen Experimenten ging immer eine genaue Untersuchung der Versuchspersonen voraus, nachdem eine eingehende Anamnese erhoben worden war, wobei besonderes Gewicht darauf gelegt wurde, zu erfahren, wieviel und in welcher Form Alkohol von den Versuchspersonen täglich aufgenommen wird. Die Versuche fanden in einem geräumigen, luftigen Zimmer statt, das jeder Innenaustattung entbehrte, im Winter genügend geheizt war und in einem besonderen Flügel unseres Institutes fern von allem Geräusch der Strasse lag. Es versteht sich von selbst, dass bei den Untersuchungen ebenfails jedes Geräusch vermieden wurde, das sich eben irgendwie vermeiden liess. Eine Verdunklung des Zimmers haben wir nicht vorgenommen, weil dies die Beobachtung des Experimentes hätte hindern konnen. Ausserdem aber wollten wir auch vermeiden, dass die Versuchspersonen in Schlaf verfielen, was sich selbst im hellen Zimmer nach Alkoholaufnahme nicht immer hintanhalten liess.

Bei der Mehrzahl der Versuche befanden sich die Versuchspersonen in sitzender Stellung in einem mit Armlehnen versehenen, gepolsterten Sessel, in einigen anderen Versuchen jedoch lagen die Patienten anf einem sogenannten « Schiffsstuhl » lang ausgestreckt. Dem eigentlichen Versuch ging immer ein Vorversuch voran, um die Leute mit der Anordnung des Experimentes vertraut zu machen. Es braucht kaum noch hervorgehoben zu werden, dass während des Versuches selbst nicht gesprochen wurde, was auch in der Tat leicht durchführbar war, da die Patienten schon alle nötigen Anweisungen im Vorversuch empfangen hatten. Auf diese Weise wurde nach Möglichkeit alles ausgeschaltet, was während des Experimentes die Kreislaufsphänomene irgendwie beeinträchtigen konnte.

Blutdruckveränderungen nach Alkoholaufnahme.

Diese Versuche wurden mit Hülfe des Gärtnerschen Tonometers und des Riva-Rocci'schen Apparates vorgenommen. Es versteht sich von selbst, dass die Erfahrungen, welche bisher in Bezug auf die Handhabung und die Genauigkeit der mit diesen Apparaten erzielten Resultate gesammelt worden sind, sorgfältige Beobachtung fanden. Ueber die Blutdruckmessungen mittels des Gärtnerschen Tonometers sind wir im Wesentlichen den Angaben Martin's(1) gefolgt, die sich eigentlich im grossen ganzen mit denen Gärtner's(2) selbst decken. Bei den Messungen mit Hülfe des Apparates von Riva-Rocci haben wir uns nicht des von Recklinghausen (3) empfohlenen breiten Schlauches bedient, sondern haben einen solchen von 5,5 cm. Durchmesser angewandt, einmal weil es uns hauptsächlich nur auf relative Zahlen, auf Vergleichswerte, vor und nach der Alkoholaufnahme ankam, und dann weil Sahli(4) in einer kürzlich erschienenen Arbeit über das absolute Sphygmogramm den schmaleren Schlauch den breiteren Modellen auf Grund theoretischer Ueberlegungen vorzieht. Die Ergebnisse der Messungen mit Hülfe des Riva-Rocci'schen und des

(1) Martin, A. : *Technisches über das* Riva-Rocci'*schen Sphygmomanometer und* Gärtner'*s Tonometer*. Münchner med. Wochenschrift, 1900. S. 1021 und 1072.

(2) Gärtner, G. : *Ueber einen neuen Blutdruckmesser*. Wien. klin. Wochenschrift, 1899, S. 30 und 45 ; *Ueber das Tonometer*. Münchner med. Wochenschrift, 1900. No 35. S. 1195.

(3) von Recklinghausen, H. : *Ueber Blutdruckmessungen beim Menschen*. Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 46, S. 78.

(4) Sahli : *Ueber das absolute Sphygmogramm und seine klinische Bedeutung nebst kritischen Bemerkungen über einige sphygmomanometrische Arbeiten*. Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. *LXXXI* 5 und 6, S. 493.

Gärtnerschen Apparates stimmen mit einander überein; vielleicht dass die Handhabung des ersteren etwas umständlicher ist, und das Tastgefühl für die feinen Differenzen des « gerade noch Vorhandenseins und des eben Verschwindens » des Pulses sich bei oftmaliger Wiederholung der Messung allmählich abstumpft und man auf diese Weise im Verlauf des Experiments etwas zu niedrige Werte erhalten könnte.

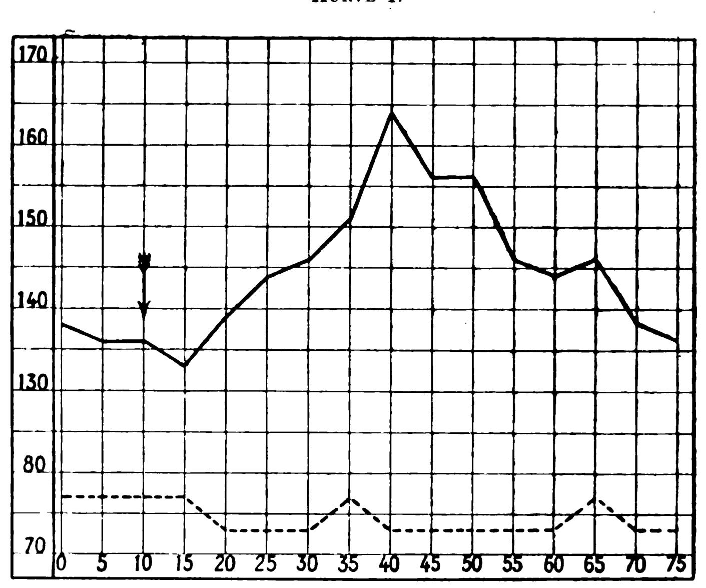
In dem sogenannten Vorversuch wurde auch öfters festgestellt, dass sich unter den angebenen Versuchsbedingungen der Blutdruck in den weitaus meisten Fällen mehr als eine Stunde absolut konstant halten lässt. Nur wenn die Versuchspersonen wirklich einschlafen, kann es vorkommen, dass der Blutdruck im Laufe des Versuchs unter den Anfangsdruck sinkt. Jedem Blutdruckversuch ging immer eine Ruhepause von 1/4 Stunde Dauer voraus, dann wurden gewöhnlich mindestens drei Messungen in Abständen von 5 Minuten vorgenommen. Nunmehr nahmen die Versuchspersonen den Alkohol zu sich und die Messungen wurden weiter in Abständen von 5 bezw. 10 Minuten fortgesetzt. Nicht unwichtig erscheint es, dass die Versuchspersonen vorher Kot und Urin entleeren, damit während des Versuchs keinerlei Sensationen von seiten der Blase oder des Mastdarms eine Veränderung des Blutdrucks verursachen.

Die Alkoholmengen, welche wir den Versuchspersonen darreichten, waren recht wechselnd. Es kamen Konzentrationen von 10-50 °/₀ in den verschiedensten Mengen zur Anwendung, 40—100 c.c Der Alkohol wurde dabei entweder in Form von verdünntem reinem Alkohol oder in Form von Portwein mit einem Alkoholgehalt von 18 °/₀ dargereicht.

Die Ergebnisse, welche wir bei unseren Versuchen, den Blutdruck betreffend, erhielten, sind im einzelnen aus den beigegebenen Protokollbeispielen zu ersehen. Es zeigt sich, dass die verschiedenen Dosen des Alkohols von entscheidendem Einfluss auf die Wirkung desselben sind. Das ist eine Tatsache, welcher die Mehrzahl der Autoren bisher zu wenig Bedeutung beigelegt hat. Auch scheint sich aus meinen Versuchen mit Sicherheit zu ergeben, dass es nicht gleichgültig ist, ob dieselben an Personen vorgenommen werden, welche an Alkohol gewöhnt sind oder nicht Ganz allgemein gesprochen zeigt es sich, dass *kleine* Dosen von Alkohol eine Blutdrucksteigerung um 5, in den meisten Fällen um 15 mm. Hg hervorrufen, aber es kommen auch Blutdrucksteigerungen von 25, ja 30 und 35 mm. Hg zu stande. Die Blutdrucksteigerung erscheint ungefähr 20 Minuten, manchmal erst 30 Minuten nach der Alkoholaufnahme. *Mittlere* Dosen bewirken zunächst eine kleine Blutdrucksteigerung und dann eine geringe Senkung von 5—10 mm. Hg

unter die Norm. *Grosse* Dosen, besonders in hohen Konzentrationen, rufen eine Senkung des Blutdrucks um 10 mm. Hg hervor. Allerdings haben wir nie höhere Gaben als 90—100 c.c. 50 °/₀ Alkohols gegeben. Die Alkoholwirkung, welche, wie eben gesagt, schon nach 20—30 Minuten ihr Maximum erreicht hat, klingt allmählich wieder ab und ist bei den von uns angewandten Mengen nach 60, höchstens nach

KURVE I.



↓ bezeichnet die Alkoholaufnahme (40 c.c. 18 °/₀-igen Portweins); die obere Linie den Blutdruck; die untere gebrochene die Pulszahl. Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten angegeben.

75—80 Minuten wieder verschwunden. Ob die Alkoholwirkung schon nach 20 Minuten oder etwas später ihr Maximum erreicht, scheint davon abzuhängen, ob der Alkohol auf nüchternen oder gefüllten Magen eingenommen wird. In letzterem Falle ist natürlicherweise die Resorption und dadurch auch die Wirkung etwas gegen die Norm verzögert.

Es ist nun die Frage, was wir unter kleinen, grossen und mittleren Dosen verstehen. Kleine Dosen sind nun nach unserer Auffassung bei Leuten, welche einem sehr mässigen Alkoholgenuss ergeben sind, 40—60 c.c. 10 °/₀ oder 40—50 c.c. 18—20 °/₀ Alkohol. Als mittlere Gaben muss man bei solchen Personen 60—80 c.c. 20 °/₀ oder 50—60 c.c. 30 °/₀ Alkohols betrachten, als grosse Dosen müssen schon Gaben von 50 c.c. 50 °/₀ Alkohols angesehen werden. Wie man aus den Zahlen ersieht, spielen

die Konzentrationen des Alkohols eine gewisse Rolle in der Wirkung, was auch schon aus früheren Beobachtungen hervorgeht. Ferner ist es uns immer auffallend gewesen, dass wir bei abstinenten oder nahezu vollkommen abstinenten Versuchspersonen die grössten Blutdrucksteigerungen beobachten konnten. (S. Protokoll I.) Bei Alkoholgewöhnten waren immer grössere Dosen nötig als bei Enthaltsamen, um eine Erhöhung des Blutdrucks zu bewirken. So sind Dosen, welche bei einem Abstinenten schon eine Blutdrucksteigerung hervorrufen, bei einem mässigen Alkoholiker ohne jede Wirkung. Um auch suggestive Einflüsse auszuschliessen, wurde in zwei Versuchen der Alkohol den Versuchspersonen ohne ihr Wissen verabreicht, indem der Geschmack des 18 % Alkohols durch Sir. corticis aurentii verdeckt wurde. Die Ergebnisse waren dieselben wie vorher. (Protokollbeispiel N° X.)

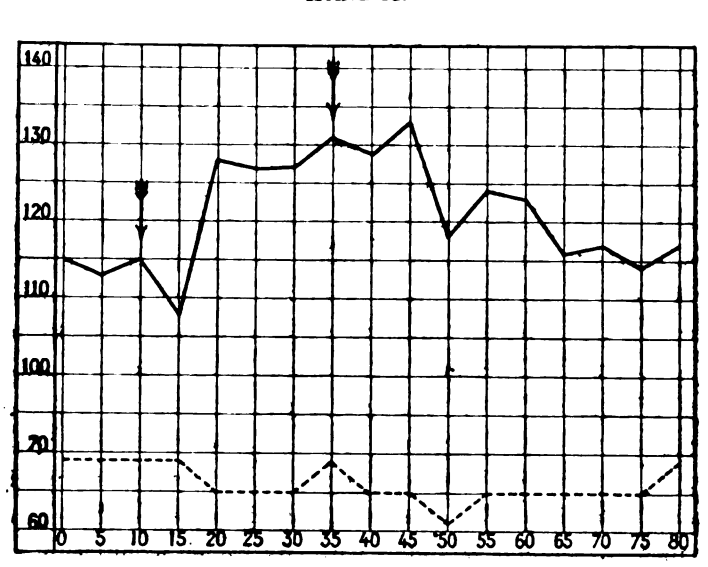
Aus den angeführten Tatsachen ergiebt sich auch, wie die verschiedenen Versuchsergebnisse der einzelnen Autoren zu erklären sind. WEISSENFELD, welcher seinen Versuchspersonen 50—75 c.c. 13,5 % Xereswein gab, sah eine Blutdrucksteigerung eintreten, und SWIENTOCHOWSKI, welcher Gaben von 50—100, ja 150 c.c. mit einem Alkoholgehalt von 50 % verabreichte, konnte natürlich nur eine Blutdrucksenkung wahrnehmen. Immerhin ist jedoch auch bei den Versuchen SWIENTOCHOWSKI's trotz der enormen Alkoholgaben in zwei Fällen eine kleine Steigerung des Druckes wahrzunehmen; einen dieser Fälle bezeichnet der Verfasser als Alkoholisten. Die Dosen, welche SWIENTOCHOWSKI gereicht hat, müssen als ganz hohe bezeichnet werden, wenn man sich vorstellt, dass 100 c.c. 50 % Alkohols etwa 1/2 Liter Rotwein auf einmal getrunken entsprechen würden, ohne dass dabei die hohe Konzentration berücksichtigt wird. Das sind Gaben, welche am Krankenbett kaum zur Anwendung kommen dürften. Jedenfalls ist es unzulässig aus Symptomen, welche solche hohe Alkoholmengen hervorrufen, allgemeine Schlüsse auf die Wirkung des Alkohols ziehen zu wollen, wie dies SWIENTOCHOWSKI tut.

Es soll übrigens nicht verschwiegen werden, dass man hier und da nach kleinen Dosen selbst bei sehr wenig Alkoholgewohnten eine Blutdrucksteigerung nicht beobachten kann. Immerhin müssen solche Fälle nach unseren Erfahrungen als *sehr seltene* Ausnahmen bezeichnet werden. (S. Protokoll II.)

Es wurden auch einige Versuche angestellt, um die Frage zu beantworten, welchen Einfluss eine *mehrmalige* Alkoholdarreichung auf den Blutdruck ausübe. Dabei fanden wir, dass eine zweite Alkoholdose zur Zeit der grössten Erhebung des Blutdrucks gegeben, diesen länger als

gewöhnlich hoch halten kann, ja ihn sogar vielleicht noch um mehrere mm. Quecksilber zu steigern vermag. (Siehe Protokoll XIV und die folgende Kurve II.)

Kurve II.



↓ bezeichnet die Alkoholaufnahme (50 c.c. 10 % Alkohols); die obere Linie stellt den Blutdruck dar, die untere die Pulsfrequenz. Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten angegeben.

In zwei anderen Fällen wurden ganz kleine Alkoholdosen in Abständen von 1/2 Stunde verabreicht und dies 3 Stunden lang fortgesetzt. Es zeigte sich auch hier, dass die Blutdrucksteigerung die ganze Zeit über anhielt, und erst wieder ungefähr 3/4 Stunden nach der letzten Alkoholaufnahme verschwindet(1).

Pulsveränderungen unter Alkoholeinfluss.

Sehr häufig wurden bei unseren Versuchen die Pulsveränderungen gleichzeitig mit den Untersuchungen des Blutdrucks aufgenommen. In vielen Fällen wurden aber auch gesonderte Pulsaufnahmen gemacht.

---

(1) Bei unseren Blutdruckversuche konnten auch noch eine Reihe anderer Symptome von seiten der Zirkulation beobachtet worden, Rötung des Gesichts, u. s. w., welche für die Wirkung grosse Bedeutung beanspruchen; doch will ich auf diese Erscheinungen erst später eingehen.

Diese Versuche, mehr als 30 an der Zahl wurden mit Hülfe des MAREY'schen Sphygmographen mit Luftübertragung und des JACQUET'schen Sphygmographen angestellt Auch plethysmographische Pulskurven wurden aufgenommen, z. T. nach der Methode von POSTMA(1), z. T. mit Hülfe der Lufttransmission. Für die plethysmographischen Pulsaufnahmen benutzten wir ein kleines Glasrohr, welches gerade Platz genug zur Aufnahme eines Fingers gewährte, der mittels einer kleinen Gummimanchette luftdicht, aber ohne Kompression in das Glasrohr eingefügt wurde. Das freie Ende desselben war bei der Methode POSTMA's durch einen dickwandigen Kautschukschlauch mit einem kleinen Wassermanometer verbunden, welcher mit einem Korkschwimmer versehen war. Die Bewegungen desselben wurden photographisch registriert. Im anderen Falle war das Glasrohr mit dem in ihm eingeschlossenen Finger mit einer sehr empfindlichen MAREY'schen Trommel in Verbindung gebracht. Schon bei Gelegenheit der Blutdruckmessungen wurde regelmässig die Frequenz des Pulses aufgenommen.

Die Ergebnisse, welche mit Hülfe aller dieser Methoden erzielt wurden, ergaben ganz übereinstimmende Resultate. Was zunächst die *Pulsfrequenz* anbetrifft, so zeigt es sich, dass dieselbe durch den Alkoholeinfluss nicht wesentlich verändert wird. Es kamen wohl kleine Schwankungen von 4 Pulsschlägen in der Minute vor, doch sind solche kleine Schwankungen auch beim Normalen zu beobachten (JACQUET, l. c.) Diese Angaben beziehen sich allerdings nur auf die kleineren und mittleren Dosen Alkohols; bei Dosen, welche eine Blutdrucksenkung hervorrufen, können grössere Schwankungen beobachtet werden, die aber keineswegs einen ganz konstanten Charakter haben. Bald ist es eine kleine Zunahme bald eine kleine Verlangsamung der Pulsfrequenz, im Wesentlichen bleibt auch hier die Pulsfrequenz im ganzen wie ohne Alkoholaufnahme.

Im Gegensatz hierzu kann aber immer eine Aenderung der *Qualität* des Pulses konstatiert werden. Mittels aller Methoden, welcher wir uns bedienten, um die Pulsaufnahmen auszuführen, konnten wir die Wahrnehmung machen, dass der Alkohol eine Vergrössereng der Pulshöhe der Arteria radialis zu stande bringt. Selbst die kleinen Dosen, welche noch keine Blutdruckerhöhung hervorrufen, bewirken schon diese Veränderungen. Aber auch Dosen, welche den Blutdruck steigern, beinflussen den Puls in der angegebenen Weise, und zwar tritt die Wirkung auf den

(1) H. POSTMA : *Neue Methode zur Registrierung der Pulswelle.* Zentralblatt f. Physiologie. 1904, No 16, S. 495.



Puls ungefähr zur selben Zeit ein als die auf den Blutdruck, scheint aber, wie aus den Versuchen hervorgeht, etwas länger anzuhalten.

Ausser der Zunahme der *Pulshöhe* war auch immer ein stärkeres Hervortreten des *Katadikrotismus* zu konstatieren. Nach ungefähr einer Stunde waren die Pulsveränderungen ebenso wie die des Blutdrucks wieder vollständig geschwunden.

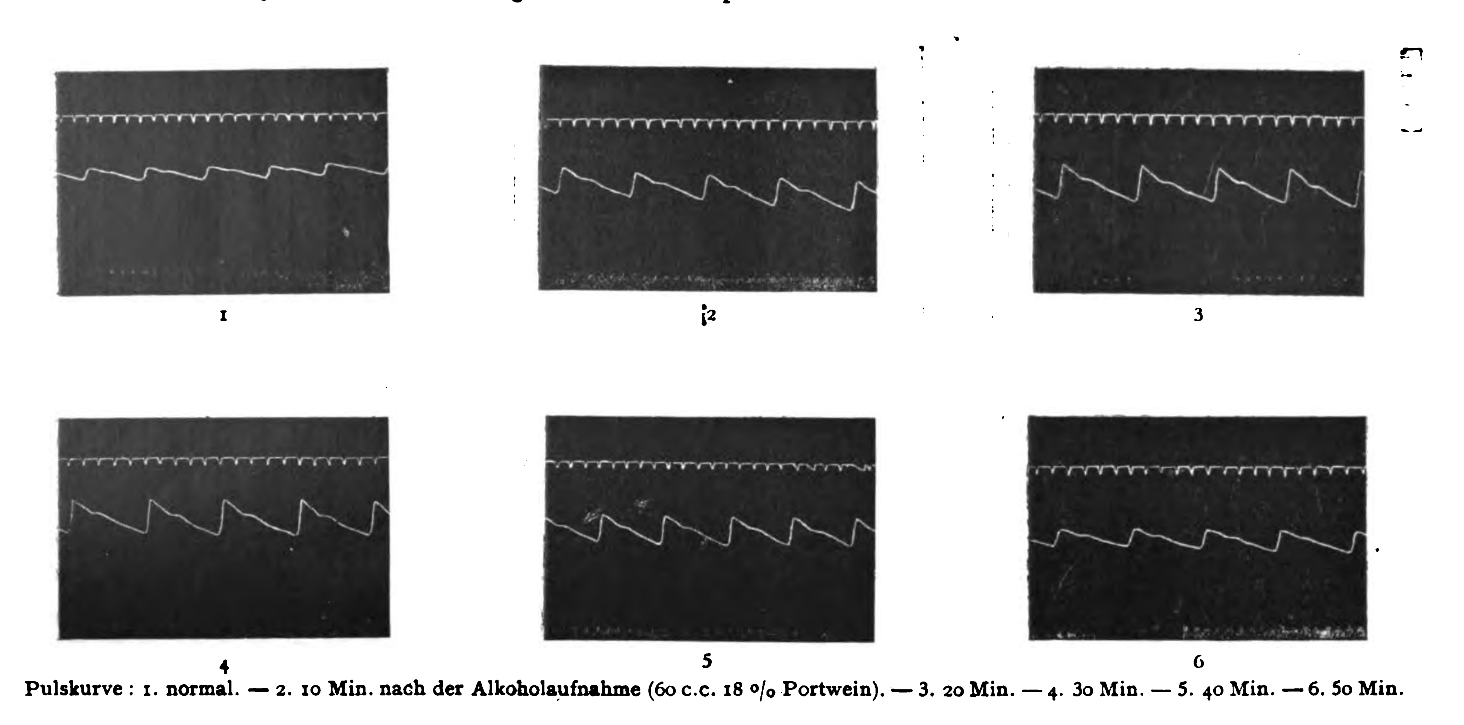
Sahli (l. c.) übt in seiner schon zitierten Arbeit über das absolute Sphygmogramm eine vernichtende Kritik an den Pulsregistrierungen und den Folgerungen, welche aus der Pulskurve gezogen werden können. Er glaubt, dass nur die Pulsfrequenz mit Hülfe des Sphygmogramms ermittelt werden könne. Diese Ansicht dürfte sich vielleicht vom Standpunkt des Klinikers als richtig erweisen, da dieser kaum jemals in der Lage sein dürfte, bei einem Kranken den Puls schon in dessen gesunden Tagen aufzunehmen. Aber bei pharmakologischen Unterschungen, wie in unserem Falle, wo man den Puls mit demselben Apparat (beim Jacquet'schen Sphygmographen natürlich mit derselben Federspannung) innerhalb einer Stunde bei ein und derselben Person registriert, dürften doch einige Folgerungen, welche aus etwaigen Pulsveränderungen gezogen werden, einer gewissen Beweiskraft nicht entbehren.

Wenn, wie in unserem Falle, der Puls grösser wird, so kann dies einmal daran liegen, dass bei derselben Gefässspannung die Druckschwankungen im Arteriensystem zugenommen haben, oder dass bei schlafferen Gefässwänden die Druckschwankungen mehr zum Ausdruck gelangen. Auch das stärkere oder schwächere Hervortreten des Katadikrotismus wird auf ähnlichen Gründen beruhen müssen. Und es wird auch ganz allgemein angenommen, dass eine stärkere Betonung des Katadikrotismus gleichbedeutend ist mit einer Erschlaffung der Gefässwand (s. Tigerstedt). Nun haben wir beim Alkoholeinfluss auf den Menschen, — blutdrucksteigernde Dosen vorausgesetzt — eine Zunahme der Pulshöhe, was übrigens auch schon durch die Palpation zu erkennen ist, und ein Deutlicherwerden des Katadikrotismus gerade zur Zeit der grössten Blutdrucksteigerung.

Wie sind diese Phänomene nun in Einklang mit einander zu bringen? Auf der einen Seite Erhöhung des Blutdrucks, auf der anderen Vasodilation des Gefässe, bemerkbar an der A. radialis. Es bestehen zwei Möglichkeiten: einmal könnte man annehmen, dass das Herz kräftiger arbeite; d. h., da nachgewiesenermassen die Frequenz nicht zunimmt, könnte das Schlagvolumen des Herzens grösser werden und so trotz Erschlaffung der Gefässe den Blutdruck erhöhen, die Gefässerweiterung überkompensierend. Oder es könnte zwar eine Erschlaffung der peripheren, der direkten

KURVE III.

Folgende Kurve giebt die Veränderung des Pulses beispielsweise wieder.



Pulskurve: 1. normal. — 2. 10 Min. nach der Alkoholaufnahme (60 c.c. 18 % Portwein). — 3. 20 Min. — 4. 30 Min. — 5. 40 Min. — 6. 50 Min.

Die Blutdrucksteigerung, die gleichzeitig beobachtet wurde, betrug 15 mm. Hg und erreichte ihr Maximum 25′ nach der Alkoholdarreichung.

Untersuchung zugänglichen Gefässe eintreten, dafür aber andere Gefässgebiete eine starke Vasokonstriktion erleiden, welche die periphere Gefässerweiterung überwiegt. In diesem Falle brauchte man eine Verstärkung der Herztätigkeit primär nicht anzunehmen. Die Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten lässt sich durch Versuche am Menschen nicht fällen. Da müssen wir auf das Tierexperiment zurückgehen. Und dieses zeigt uns, dass der Alkohol auf das isolierte Herz keinen günstigen Einfluss auszuüben vermag, obwohl, wie noch einmal hervorgehoben werden soll, in kleinen Dosen auch keinen schädlichen. Die Tierversuche aber zeigen uns weiter, dass beim Hund und beim Kaninchen die zweite Möglichkeit zutrifft. Es liegt nun absolut kein Hindernis vor, welches sich beim Menschen dieser Annahme entgegenstellen würde, und wir glauben wohl berechtigt zu sein, die gefundenen Tatsachen so erklären zu dürfen.

Bei blutdrucksenkenden Gaben des Alkohols dagegen dürfte allerdings das Grösserwerden des Pulses einzig und allein darauf beruhen, dass trotz Blutdrucksenkung die erschlafften Gefässe die Pulsschwankung nur besser zum Vorschein kommen lassen. In diesem Falle beruht das Pulsphänomen lediglich auf einer Verringerung des Widerstandes gegenüber der durch das Herz hervorgerufenen Druckschwankung.

Merkwürdig ist es auch, dass in den Fällen, bei denen man auf kleinste Dosen von Alkohol noch keine Drucksteigerung wahrnehmen kann, doch die genannten Pulsveränderungen auftreten Auch dies spricht, wie ich glaube, in einwandsfreier Weise zu Gunsten unserer Annahme der peripheren Vasodilatation bei gleichzeitiger überwiegender Vasokonstriktion eines anderen Gefässgebietes, welches nach unseren Tierversuchen in dem vom Splanchnikus versorgten Abdominalgefässystem zu suchen ist.

Als weiteren Beweis für die Richtigkeit der Folgerungen, welche aus den sphygmographischen Kurven gezogen wurden, darf ich wohl noch die Wahrnehmungen anführen, welche ich bei allen meinen Versuchen zu machen Gelegenheit hatte.

Unmittelbar nach Aufnahme des Alkohols zeigt sich bei den Versuchspersonen ein gewisses Wärmegefühl der Rachenschleimhaut und bald auch des Magens welches jedoch bald wieder verschwindet. Dafür tritt nunmehr nach ungefähr 10 Minuten ein ziemlich stark ausgesprochenes Wärmegefühl im Gesicht, besonders an der Stirn und den Wangen auf. Meistens ist dabei auch objektiv eine Rötung der Haut wahrzunehmen. Diese Erscheinungen sind eigentlich am stärksten ausgeprägt, wenn der

Blutdruck ansteigt und die Pulsveränderungen, Katadikrotismus und Zunahme der Pulshöhe am deutlichsten sind, also 20—30 Minuten nach der Alkoholaufnahme. Sehr häufig sieht man auch Schweissperlen auf der Stirn der Versuchsperson erscheinen und immer kann an der Fingerbere vermehrte Schweissekretion beobachtet werden. Auch diese Phänomene können selbst dann wahrgenommen werden, wenn die Alkoholgaben, welche den Versuchspersonen gereicht wurden, sehr klein sind, und manchmal sogar in den Fällen, in welchen eine Blutdrucksteigerung nicht konstatiert werden kann.

Obwohl in keinem Zusammenhang mit den Veränderungen des Kreislaufs stehend darf wohl an dieser Stelle auf ein Symptom aufmerksam gemacht werden, welches für die therapeutische Anwendung des Alkohols von Bedeutung ist. Selbst nach der Aufnahme geringer Alkoholmengen machte sich bei unseren Versuchspersonen ein auffälliges Schlafbedürfnis geltend, welches nur zum geringsten Teil auf die absolute Ruhelage, zum weitaus grössten Teil auf die Alkoholzufuhr zurückzuführen ist. Einige meiner Versuchspersonen fielen nach Gaben von 50 c.c. Portwein im Verlauf des Experimentes sogar in so tiefen Schlaf, dass sie selbst beim Anlegen des Tonometerringes und beim Zählen des Pulses nicht aufwachten.

Die narkotische Wirkung kleine Alkoholgaben ist gleichfalls nach Ablauf von ungefähr einer Stunde wieder verschwunden.

Untersuchung des Herzens unter Alkoholwirkung.

Im Eingang der vorliegenden Arbeit hatten wir hervorgehoben, dass beim Tiere durch die eigentümlichen Gefässveränderungen und Blutdruckmodifikationen indirekt die Herztätigkeit günstig beeinflusst werden könne. Beim Tiere habe ich dies auch durch eine geeignete Methode direkt beweisen können.

Da nun beim Menschen, wie wir zu zeigen versucht haben, dieselben Verhältnisse wie am Tier vorzufinden sind, so kann man a priori annehmen, dass auch beim Menschen indirekt und sekundär das Herz eine günstige Beeinflussung erfahren werde. Aber ein unmittelbarer Nachweis wird nie gelingen können. Wenn wir bei einer vorhandenen Blutdrucksteigerung selbst nachweisen könnten, dass das Herz in irgend einem Sinne kräftiger arbeitet, so könnte man mit Recht noch immer sagen; ja es arbeitet wohl kräftiger, aber nur weil es muss, weil ein grösserer Widerstand vorhanden ist, welcher sich der Tätigkeit des Herzens, dem Heraustreiben des Blutes aus dem Ventrikel in die Aorta oder A. pulmonaris, entgegenstellt. Und es ist selbstverständlich, dass ein gesundes Herz eine solche

geringe Mehrarbeit, wie sie die Ueberwindung eines Mehrdruckes von höchstens 35 mm. Hg darstellt, ohne weiteres leisten kann. Immerhin war es zu mindestens interessant zu sehen, ob es dies in Wirklichkeit auch tut. Zu diesem Zwecke haben wir zwei verschiedene Untersuchungen am Herzen angestellt.

Bei der ersten gingen wir von folgender Ueberlegung aus. Die Arbeit, welche der Herzventrikel bei jeder Kontraktion leistet, ist direkt proportional der Blutmenge, welche in die Aorta geworfen wird, und dem Druck, welcher zur Zeit im Aortensystem herrscht, hingegen umgekehrt proportional der Zeit in welcher sich die Kontraktion des Ventrikels abspielt. Der erste Faktor muss bei den eigentümlichen Verhältnissen der Blutverteilung im Arteriensystem unter Alkoholwirkung gleich bleiben. Der Aortendruck steigt, wie wir in unseren Versuchen gefunden haben, um ein bestimmtes Mass an. Wenn es nun gelänge festzustellen, dass die Ventrikelkontraktion vor und nach der Alkoholaufnahme in derselben Zeit abläuft, so wäre damit bewiesen, dass das Herz bei einer Kontraktion mehr Arbeit leistet. Dass sich in der Tat die Zeit einer Vertrikelkontraktion nicht ändert, konnten wir mit Hülfe des *Kardiogramms* zeigen. Gleichgültig wie die einzelnen Erhebungen des Kardiogramms gedeutet werden müssen, soviel steht doch nach den bisherigen Untersuchungen fest, dass der aufsteigende und absteigende Schenkel der höchsten Kardiogrammzacke einem bestimmten Teil der Systole des Ventrikels entspricht Wir fanden nun in der Tat, dass die Zeit, in welcher sich dieser Abschnitt des Kardiogramms abspielt, vor und nach der Alkoholdarreichung dieselbe bleibt. Wir massen auch noch vorsichtiger Weise die Entfernung der einzelnen Zacken des Kardiogramms, welche ja den gleichen Abschnitten der Ventrikelbewegung entsprechen müssen, von seiner höchsten Erhebung und fanden, dass auch diese Entfernung durch die Alkoholaufnahme keine Veränderung erleide. Damit ist gezeigt, dass der Herzventrikel bei einer Kontraktion, nach Alkoholaufnahme in blutdrucksteigernder Dosis, mehr Arbeit leistet als vorher, und da die Pulsfrequenz in der Zeiteinheit ebenfalls keine Aenderung erfährt, so wird vom Herzen in der Tat eine grössere Arbeit verrichtet.

Wenn wir jetzt mehr rechnerisch zu zeigen versucht haben, dass das Herz unter Alkoholeinfluss ein grösseres Mass von Tätigkeit zeigt, so können wir uns davon durch die folgenden Untersuchungen auch direkt überzeugen.

Es ist ganz gleichgültig, auf welche Weise die Herztöne zu stande kommen, übrigens scheint darüber nur wenig Zweifel zu bestehen; auf-

jeden Fall ist die Intensität derselben abhängig, wenn auch vielleicht nicht proportinal von der Grösse der Tätigkeit des Herzens. Bock(1), welcher mit einem eigens dazu konstruierten Stethoskop die Intensität der Herztöne mass, behauptet sogar, dass bei allen Gesunden die Herztonintensität konstant sei, das heisst der erste Ton über der Spitze zeigt bei allen Gesunden dieselbe Intensität, ebenso die übrigen Töne. Bei meinen Untersuchungen bin ich übrigens nicht zu demselben Ergebnis gekommen, aber das hatte für meine Experimente keine Bedeutung, da es sich nur darum handelte, relative Vergleichswerte vor und nach der Alkoholaufnahme zu erlangen. — Da das Instrument von Bock-Oertel wenig bekannt zu sein scheint, wenigstens habe ich ausser der Veröffentlichung von Bock keine weitere Litteraturangabe gefunden, so muss zum Verständnis zu mindestens sein Prinzip kurz beschrieben werden.

Die Schwingungen der in der Stethoskopröhre eingeschalteten Luftsäule vermitteln, indem sie auch unser Trommelfell in Schwingungen versetzen, die Wahrnehmung der Geräusche, welche im menschlichen Körper entstehen. Wenn man diese allseitig geschlossene Luftröhre durch Oeffnung der Stethoskopröhre mit der äusseren Luft in Verbindung bringt, so kann man die Herztöne zum Verschwinden bringen, das heisst die Schwingungen der Luft werden oberhalb der seitlichen Oeffnung des Stethoskops so klein, dass sie in unserem Ohre keine Gehörsempfindung mehr auszulösen im stande sind. Da man nun bei dem Bock'schen Stethoskop die seitliche Oeffnung variieren kann, so ist es möglich zu bestimmen, welche Oeffnung nötig ist, um die Herztöne gerade unhörbar zu machen. An dem Stethoskop befindet sich eine Skaleneinteilung, an welcher man die erforderliche Grösse der seitlichen Stethoskopöffnung ablesen kann. Dadurch ist es möglich, die Intensität der Herztöne wenigstens vergleichsweise zu bestimmen. Für Einzelheiten des genannten Instrumentes wird auf die Originalarbeit Bock's verwiesen.

Für diese Versuche ist es ein unerlässliches Erfordernis, dass absolute Ruhe im Zimmer herrscht. Die Versuchsbedingungen für unsere Alkoholexperimente waren also die gewöhnlichen, welche wir schon früher beschrieben haben. Es zeigte sich nun, dass auf kleine Dosen, welche eine blutdrucksteigernde Wirkung auf die Zirkulation des Menschen ausüben, die Intensität der Herztöne erheblich zunimmt. Auf die Grösse ihrer Zunahme möchte ich kein sehr grosses Gewicht legen, es genügte,

(1) H. Bock : *Die Messung der Stärke der Herztöne, ein diagnostisches Hilfsmittel.* Berliner klinische Wochenschrift, 1900. S. 502.



dass sie in ziemlich erheblichen Masse unzweifelhaft eine Verstärkung erfahren. Die Details sind aus dem beigegeben Protokollbeispiele XVI ersichtlich.

Auf jeden Fall ergiebt sich aus diesen Versuchen mit Sicherheit, dass die Herztätigkeit in irgend einer Weise durch die Alkoholdarreichung eine Vergrösserung erfahren hat. Dabei aber soll noch einmal hervorgehoben werden, dass man aus diesen Versuchen und Tatsachen a priori den Schluss nicht ziehen kann, dass der Alkohol das Herz auf irgend eine Weise exzitiert, sondern nur dass das Herz nach der Alkoholdarreichung eine erhöhte Tätigkeit entwickelt, ob « trotz oder infolge » muss bei diesen Versuchen unentschieden bleiben.

Da sich aber der menschliche Organismus, wie wir zu zeigen versucht haben, inbezug auf die Kreislaufswirkung des Alkohols, also auch betreffs des Zustandekommens der Blutdrucksteigerung so verhält wie der tierische Organismus des Hundes und des Kaninchens, so darf man auch mit vollem Recht annehmen, dass der Einfluss des Alkohols auf das Herz des Menschen, wenn auch nur indirekt auf dem Wegen der Blutdrucksteigerung, ein günstiger sein wird. An Sicherheit gewinnt diese Folgerung durch unsere Versuche am Herzen des Menschen.

Schlussbetrachtungen.

Wenn man zum Schluss noch einmal die Versuchsergebnisse kurz betrachtet, so würde sich folgendes aus ihnen ergeben.

Bei passender Dosierung ist es möglich durch Alkohol eine Blutdrucksteigerung auch beim Menschen hervorzurufen. Zur Zeit der grössten Blutdrucksteigerung sind die peripheren Gefässe erweitert. Auch tritt das letztere ein, wenn die Dosen so klein gewählt worden sind, dass eine Blutdrucksteigerung nicht zu stande kommt. Daraus und aus Analogie mit meinen früheren Tierversuchen, geht hervor, dass zu dieser Zeit eine die periphere Gefässerweiterung überkompensierende Vasokonstriktion vorhanden ist, welche ihren Sitz in dem vom Abdominalsympathikus versorgten Gefässgebiet hat.

Man ist weiterhin nach den Untersuchungen am Tiere zu der Annahme berechtigt, dass durch diese eigentümlichen Zirkulationsverhältnisse unter Wirkung des Alkohols das Herz auch des Menschen, wenn auch nur indirekt, *günstig beeinflusst*, « erregt » wird. Auf jeden Fall lässt sich eine Verstärkung der Herztätigkeit nachweisen.

Es muss noch besonders hervorgehoben werden, dass diese Ergebnisse an Gesunden gewonnen wurden. Es müssten weitere Untersuchungen



angestellt werden, inwieweit diese Resultate auf den Kranken übertragbar sind.

Protokolle (1).

I. — F. D., 22 Jahr alt. Herz und Lungen gesund. Leicht erregbarer Puls. Vollkommen abstinent. Tonometer von GÄRTNER.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
3 h. 50′	60	95	
3 h. 55′	64	93	
4 h. 00′	64	90	Alkohol 10 °/₀ 50 c.c.
4 h. 05′	64	94	
4 h. 10′	64	97	
4 h. 15′	64	102	
4 h. 20′	64	117	
4 h. 25′	64	117	
4 h. 30′	64	97	
4 h. 35′	62	92	
4 h. 40′	64	97	
4 h. 45′	64	102	
4 h. 50′	64	98	
4 h. 55′	64	92	
5 h. 00′	64	95	

II. — O. D., 22 Jahr alt. Magerer, muskelschwacher Mann, nervös, bei Bewegungen leicht erregbarer Puls. Sehr mässiger Alkoholgenuss. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
4 h. 45′	60	95	
4 h. 50′	60	97	
4 h. 55′	60	95	50 c.c. 10 °/₀ Alkohol
5 h. 00′	60	94	
5 h. 05′	60	97	
5 h. 10′	60	92	
5 h. 15′	60	92	
5 h. 20′	60	100	
5 h. 25′	60	95	
5 h. 30′	60	100	
5 h. 35′	60	95	
5 h. 40′	60	95	

O. D. zeigt auf diese Dose Alkohols keine merkbare Veränderung des Blutdrucks. Es ist nicht unmöglich, dass die Alkoholgabe zu klein war.

---

(1) Es werden hier nur eine Auswahl der Protokolle beigefügt, da die Wiedergabe sämmtlicher Belege zuviel Raum in Anspruch nehmen würde. Im Ganzen wurden (ohne Vorversuche) 30 Blutdruckmessungen, 32 Pulsuntersuchungen und 5 Messungen der Herztonintensität vorgenommen.



IV. — M. K., 28 Jahr alt, gesund. Gewöhnlich nur mässige Alkoholaufnahme (2 Liter Lagerbier am Tage). GÄRTNER'sche Tonometer. Versuchsperson hat auf einem Sessel Platz genommen. 15 Minuten Ruhelage, dann Beginn des Versuchs.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
3 h. 50'	76	130	
4 h. 00'	72	130	
4 h. 05'	80	130	
4 h. 06'			60 c.c. 10 % Alkohol.
4 h. 08'			Brennen und Wärmegefühl im Magen.
4 h. 10'	80	140	
4 h. 15'	76	130	
4 h. 20'	76	140	
4 h. 25'	80	150	
4 h. 30'	80	140	
4 h. 35'	76	145	
4 h. 40'	68	135	Schläft.
4 h. 45'	64	135	»
4 h. 50'	64	135	»
4 h. 55'	60	120	»
5 h. 00'	76	135	Wacht auf.
5 h 05'	76	140	
5 h. 10'	76	140	
5 h. 15'	76	135	

V. — F. R., 26 1/2 Jahr alt, gesund. 3 Glas Bier pro Tag. 6 Stunden nach dem Mittagbrot Beginn des Versuchs. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 05'	76	120	
5 h. 10'	76	120	
5 h. 15'	76	117	
5 h. 16'			60 c.c. 10 % Alkohol.
5 h. 20'	76	130	Rötung des Gesichts
5 h. 25'	72	133	
5 h. 30'	72	125	
5 h. 35'	72	125	
5 h. 40'	72	120	
5 h. 45'	76	120	
5 h. 50'	72	120	wenig Schlafbedürfnis.

VI. — H. V. 25 Jahr, ausserordentlich muskulöser, athletisch gebauter Mann; ziemlich starker Alkoholist.

Versuchsbedingungen genau wie vorher.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 25'	60	90	
5 h. 30'	56	94	
5 h. 35'	60	90	Alkohol 10 % 80 c.c.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
5 h. 40′	60	94	
5 h. 45′	60	87	
5 h. 50′	64	92	
5 h. 55′	64	104	
6 h. 00′	64	104	
6 h. 05′	64	110	
6 h. 10′	60	105	
6 h. 15′	60	95	
6 h. 20′	60	95	
6 h. 25′	60	95	
6 h. 30′	60	100	
6 h. 35′	60	95	
6 h. 40′	60	92	
6 h. 45′	60	90	hat keine Zeichen von Müdigkeit oder Schlaf gezeigt.

VII. — F. V. W., 23 Jahr, gesund, erregbarer Puls. Sehr mässiger Alkoholgenuss (1 Liter einfaches Bier pro Tag), GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
3 h. 20′	76	137	
3 h. 25′	76	135	Alkohol in Form von Portwein. (18 % Alkoholgehalt.)
3 h. 30′	76	132	
3 h. 35′	72	138	
3 h. 40′	72	143	
3 h. 45′	72	145	
3 h. 50′	76	150	
3 h. 55′	72	162	
4 h. 00′	72	155	
4 h. 05′	72	155	
4 h. 10′	72	145	
4 h. 15′	72	143	
4 h. 20′	76	145	
4 h. 25′	72	137	
4 h. 30′	72	136	

VIII. — E. T., 22 Jahr, gesund. Mässiger Alkoholgenuss. RIVA-ROCCI'scher Sphygmomanometer.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
9 h. 40′	140	
9 h. 47′	140—142	Alkohol in Form von 50 c.c. (18 %) Portweins.
9 h. 55′	142	Brennen im Magen.
10 h. 07′	145	Rötung des Gesichts.
10 h. 16′	150	
10 h. 18′	155	Schlafbedürfnis.
10 h. 26′	145	
10 h. 35′	145	
10 h. 45′	142	Wieder ganz munter.

IX. — A. B., 26 Jahr alt, gesund. Sehr mässiger Alkoholgenuss.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 10'	64	123	
5 h. 15'	64	126	
5 h. 20'	64	124	Portwein mit einem Alkoholgehalt von 18 % 50 c.c.
5 h. 25'	64	127	Wärmegefühl im Magen und Rachen.
5 h. 30'	64	125	
5 h. 35'	60	137	Puls kräftiger als vorher. Gesicht gerötet.
5 h. 40'	64	140	
5 h. 45'	64	137	
5 h. 50'	64	133	
5 h. 55'	64	132	
6 h. 00'	68	127	
6 h. 05'	68	123	
6 h. 10'	64	122	

X. — F. V. W., 23 Jahr, gesund. Dieselbe Versuchsperson wie in Versuch VII GÄRTNER's Tonometer. Der Alkohol wird ohne Vorwissen des Patienten gegeben; der Alkoholgeschmack wird durch Sir. corticis aurantii verdeckt.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
9 h. 05'	60	110	
9 h. 10'	60	110	50 c.c. 18 % Alkohol, dessen Geschmack durch Sir. corticis aurantii verdeckt ist.
9 h. 15'	60	118	
9 h. 20'	60	120	
9 h. 25'	60	130	
9 h. 30'	60	140	
9 h. 35'	60	135	
9 h. 40'	60	135	
9 h. 45'	60	125	
9 h. 50'	60	120	
9 h. 55'	60	115	
10 h. 00'	60	115	

XI. — F. D. K., 24 Jahr alt, gesund, starkes Fettpolster. Mässiger Alkoholgenuss zugestanden. 3—4 Glas Bier täglich. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 00'	80	115	
5 h. 05'	80	110	
5 h. 10'	80	110	30 % Alkohol 50 c.c.
5 h. 15'	76	115	
5 h. 20'	80	110	
5 h. 25'	72	125	Schläft ein.
5 h. 30'	76	135	Fester Schlaf.
5 h. 35'	76	125	»
5 h. 40'	72	117	»
5 h. 45'	72	120	»

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 50'	80	122	Fester Schlaf.
5 h. 55'	76	110	»
6 h. 00'	80	120	Wacht bei einer neuen Messung auf.
6 h. 05'	80	120	
6 h. 10'	72	120	
6 h. 15'	80	110	
6 h. 20'	76	110	

XII. — F. D. K., 24 Jahr alt, gesund. Mässiger Alkoholgenuss. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
6 h. 40'	84	120	
6 h. 45'	84	125	
6 h. 50'	84	125	
6 h. 55'	84	125	
7 h. 00'	84	125	70 c.c. 50 °/o Alkohols.
7 h. 05'	84	122	Rötung des Gesichts. Schweissperlen auf der Stirn.
7 h. 10'	88	132	Schwitzen der Hände sehr ausgesprochen.
7 h. 15'	84	135	
7 h. 20'	84	130	Beginnt zu gähnen.
7 h. 25'	84	117	Schläft ein.
7 h. 30'	84	125	War kurz vorher plötzlich aufgewacht.
7 h. 35'	92	125	Aufgewacht.
7 h. 40'	84	120	
7 h. 45'	84	117	
7 h. 50'	84	125	Wird wieder munter.
7 h. 55'	84	125	
8 h. 00'	84	126	

XIII. — A. B., 28 Jahr alt. Muskulöser, mittelgrosser Mann, gesund. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
4 h. 35'	64	120	
4 h. 40'	68	120	
4 h. 45'	68	122	Alkohol 90 c.c. 50 °/o.
4 h. 50'	72	112	Gesicht rötet. Schweissausbruch auf Stirn und an den Händen. Starkes Hitzegefühl.
4 h. 55'	72	112	
5 h. 00'	68	110	
5 h. 05'	68	115	
5 h. 10'	72	118	
5 h. 15'	72	115	
5 h. 20'	68	104	Schlafbedürfnis. Rauschgefühl.
5 h. 25'	72	114	
5 h. 30'	72	112	
5 h. 35'	76	106	

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 40'	76	106	
5 h. 45'	72	107	
5 h. 50'	72	106	
5 h. 55'	72	107	
6 h. 00'	72	120	Die genannten Erscheinungen lassen nach.
6 h. 05'	68	118	
6 h. 10'	72	112	
6 h. 15'	72	120	Noch etwas ermüdet, aber wieder munter.

XIV. — D. M., 24 Jahr, gesund. Ganz mässiger Alkoholgenuss. GÄRTNER's Tonometer (s. Kurve II).

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 45'	68	114	
5 h. 50'	68	112	
5 h. 55'	68	114	10 % Alkohol 50 c.c.
6 h. 00'	68	107	
6 h. 05'	64	127	Puls kräftiger als vorher. Rötung des Gesichts.
6 h. 10'	64	126	
6 h. 15'	64	126	10 % Alkohol 30 c.c.
6 h. 20'	68	130	
6 h. 25'	64	128	
6 h. 30'	64	132	
6 h. 35'	60	117	
6 h. 40'	64	123	
6 h. 45'	64	122	
6 h. 50'	64	115	
6 h. 55'	64	116	
7 h. 00'	64	113	
7 h. 05'	68	116	

XV. — F. V. W., 23 Jahr. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen	
9 h. 30'	68	120		
9 h. 35'	68	115		
9 h. 45'			Pulskurve aufgenommen. JACQUET'scher Sphygmograph.	
9 h. 46'			15 c.c. Porto (18 % Alkoholgehalt).	
10 h. 15'			15 c.c. Porto.	Starke Rötung des Gesichts. Hitzegefühl. Schweissekretion an Händen und Stirn. Keine Rauscherscheinungen, kein Müdigkeitsgefühl.
10 h. 45'			15 c.c. Porto.	
11 h. 15'			20 c.c. Porto.	
11 h. 45'			20 c.c. Porto.	
11 h. 15'			20 c.c. Porto.	
12 h. 35'	72	135		
12 h. 40'	72	138		
12 h. 42'			Pulsaufnahme.	

XVI. — Versuch zur Bestimmung der Veränderung der Herztonintensität mittels des BOCK-OERTEL'schen Stethoskops. S. bedeutet I. Ton über der Spitze, A. II. Ton über der Aorta, P. II. Ton über der Pulmonaris. Die Stellen, an welchen das Stethoskop aufgesetzt wird, sind mit einer Marke versehen. Die erste Zahl bedeutet die transversale Oeffnungsweite des Stethoskopsschaftes, die zweite Zahl die longitudinale Oeffnung, und die dritte die gesammte Oeffnungsweite in qmm.

M. K., 28 Jahr alt. 2 Liter Bier pro Tag. 10 Minuten Ruhelage; dann Messung der Herztöne.

Zeit	Oeffnungsweite des Stethoskopsschaftes	
11 h. 20′	S.	2 × 22 = 44
11 h. 35′	P.	2 × 6 = 12
11 h. 42′	A.	2 × 10 = 20
11 h. 42′	Alkohol in Form von 50 c.c. Portwein.	
11 h. 52′	S.	2 × 30 = 60
	P.	2 × 7 = 14
	A.	2 × 10 = 20
12 h. 02′	S.	2 × 34 = 68
	P.	2 × 10 = 20
	A.	2 × 19 = 38
12 h. 20′	S.	2 × 35 = 70
	P.	2 × 13 = 26
	A.	2 × 19 = 38
12 h. 45′	S.	2 × 26 = 52
	P.	2 × 10 = 20
	A.	2 × 15 = 30

4 andere Versuche geben ähnliche Resultate.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER KÖNIGL. UNGAR. UNIVERSITÄT ZU BUDAPEST. DIREKTOR : HOFRATH PROF. Dr A. v. BÓKAY.

Inanition und Narkose.

VON

G. MANSFELD,
Assistent am Institut.

Äusserst gering ist die Zahl jener Untersuchungen, welche das Verhalten des hungernden Organismus den verschiedenen Arzneimitteln gegenüber behandeln.

DELAFOY (1) fand, dass hungernde Frösche gegen Strychnin viel empfindlicher als normale sind.

Laut LEWIN (2) vertragen hungernde Tiere Chinin, Atropin und Nikotin besser als gut genährte. Dasselbe sah ROGER (3) von intravenös appliziertem Chinin und Atropin, wenn die Einspritzung in eine peripherische Vene stattfand, eine verstärkte Wirkung hingegen, nach deren Injektion in die Vena portae.

JORDAN (4) untersuchte die Wirkung des Digitalin auf Hunde und fand, dass die dem hungernden Tiere tötliche Dosis kleiner, als die sonst festgestellte ist.

ADDUCCO (5) erwies, dass Kokain, Strychnin und Phenol auf hungernde Hunde viel stärker wirken als auf gut genährte, gleichviel ob er die Mittel per os oder subkutan anwandte.

Zu meinen Versuchen hatte ich folgende Narkotika herangezogen : Choralhydrat, Morphin, Paraldehyd, Aethylalkohol, Amylenhydrat, Aethylurethan.

Die Versuche stellte ich an Kaninchen an; sie ertrugen das Hungern sehr gut und lange (15-20 Tage lang) und die bekannte Eigenschaft ihres

Magens, selbst nach dem Hungertode noch stets reichlichen Inhalt aufzuweisen (1), machte es möglich Chloralhydrat, Aethylalkohol und Amylenhydrat per os beizubringen, ohne befürchten zu müssen, dass eine all zu rapide Resorbtion (aus dem leeren Magen) allein schon die Intensität der Wirkung verändern könnte.

In einzelnen ging ich folgendermassen vor :

Gut genährte Kaninchen erhielten jene Quantität des zu prüfenden Stoffes die bei normalen Tieren keine oder nur schwache und vorübergehende Erscheinungen zur Folge hat. Nachdem diese gänzlich gewichen waren, entzog ich den Kaninchen die Nahrung; u. z. hielt ich sie in einer Versuchsreihe in vollständiger Karenz, in den anderen hungerten sie bloss und wurden mit Trinkwasser reichlich versorgt.

In der Zeit zwischem dem 4 und 10 Tage des Hungerns, bekam nun das Tier wieder vom Narkotikum, u. z. entweder die gleiche Quantität die es in normalem Zustande leicht vertrug, oder aber eine im Verhältnis zur Abnahme des Körpergewichtes verringerte Dosis.

Im Verlaufe der Experimente richtete ich mein Augenmerk sowohl auf den Zeitpunkt, in dem die Wirkung sich einstellte, als auch auf die wichtigen Einzelsymptome der Wirkung, auf die Intensität und Dauer der Narkose und falls eine Beobachtung möglich war, auf den Zeitpunkt und sonstige Umstände des eventuell erfolgten Todes.

I. Chloralhydrat.

Die Application erfolgte per os in 2 %-iger wässeriger Lösung.

Versuch I.

1. Kaninchen. Körpergewicht 1400 gr., erhält am 18. November 1903. 10 Uhr 20 Minuten Vormittag 40 centigr. Chloralhydrat.

Kaum wahrzunehmende Betäubung; die Bewegungen ein wenig träge. 11 Uhr: schwache Betäubung, das Tier reagiert auf Reize; Atmung und Herzschlag normal. 12 Uhr 30': Bewegungen noch etwas träge. Schluss der Beobachtung 2 Uhr 30' Nachmittags: Zustand vollständig normal. Beginn der Karenz (2) am 21. November.

Am 30. November 1903 (9. Tag der Karenz) betrug das Gewicht 1000 gr. (Abnahme 400 gr. [28 %]): 11 Uhr 25' Vormittags 40 centigr. Chloralhydrat. 11 Uhr 30' schon vollständige Narkose. Gänzliche Lähmung der Extremitäten. Kornealreflex ungemein

(1) SWIRSKY (6) fand zwar bei Kaninchen schon nach 24 stündigem Hungern stets den Magen frei von Inhalt, jedoch nur in jenen Fällen, in welchen er die Verspeisung der Fäzes verhinderte. Dies tat ich aber in meinen Versuchen nicht und fand auch tatsächlich bei sämmtlichen Sektionen reichlichen Magen-Inhalt vor.

(2) Der Kürze halber bezeichne ich das Hungern und Dursten mit dem Worte « Karenz », das Hungern nebst Genuss von Wasser mit dem Worte « Hungern ».



schwach. Atmung oberflächlich, langsam. 29 Atemzüge in der Minute. Herzschlag normal. Auch auf starke Reize keine Reaktion. Dieser Zustand besteht unverändert fort, nur die Zahl der Atemzüge verringert sich, so dass sie um 1 Uhr Nachmittags in der Minute 12, um 3 Uhr 9 und um 4 Uhr 7 beträgt. Herzschlag langsamer und unregelmässig. Schluss der Beobachtung. Am nächsten Tag ist das Tier tot gefunden worden.

Versuch II.

2. Kaninchen. Gewicht 1000 gr., 12. Januar 1904. Nachmittag 4 Uhr : 40 centigr. Chloralhydrat. Um 4 Uhr 35′ ist das Tier vollkommen munter, geht hin und her, Atmung, Herzschlag normal. 5 Uhr 15′: keine Wirkung. Um 6 Uhr brach die Beobachtung ab, ohne dass sich Narkose eingestellt hätte. Am 13. Januar Beginn der Karenz.

Am 19. Januar 1904 (6 Tag der Karenz) wiegt das Tier 650 gr. (Verlust 350 gr. [35 %]). 4 Uhr 20′ Nachmittag 26 centigr. Chloralhydrat. 4 Uhr 25′ : das Tier liegt in vollständiger Narkose auf der Seite. Kornealreflex erloschen. 5 Uhr 30′ : Totale Narkose unverändert. 6 Uhr : 16 Atemzüge in der Minute. Schluss der Beobachtung. Das Tier wurde am folgenden Morgen tot gefunden.

Versuch III.

3. Kaninchen. Gewicht 1080 gr. Am 4 Februar 1904. 4 Uhr 30′ Nachmittag : 50 centigr. Chlorhydrat. 4 Uhr 40′ : keine Veränderung, Atemzüge normal, 40 in der Minute. Herzschlag normal, 5 Uhr 15′ : ganz normal. 6 Uhr : keine Wirkung wahrzunehmen. Schluss der Beobachtung.

Am 5. Februar beginnt das Tier zu hungern, und beträgt sein Gewicht am 10. Februar 1904 (5. Tag des Hungerns) 870 gr. (Verlust 210 gr. [19 %]) 4 Uhr Nachmittag : 30 centigr. Chloralhydrat. 4 Uhr 3′ ist das Tier bereits in Narkose. Atmung, Herztätigkeit normal. Nystagmus. 4 Uhr 10′ : totale Narkose, fortgesezter Nystagmus. 4 Uhr 30′ : 27 Atemzüge in der Minute. Kein Kornealreflex. 5 Uhr : 20 Atemzüge in der Minute. 6 Uhr : Narkose unverändert. Schluss der Beobachtung. Am nächsten Tag war das Tier tot.

Versuch IV.

4 Hungerndes Kaninchen. Gewicht 1400 gr. (Verlust 250 gr.). Am 10. Dezember 1903 (10. Tag des Hungerns) 4 Uhr 35′ Nachmittag : 56 centigr. Chloralhydrat. 4 Uhr 45′ : Narkose und Parese der Extremitäten. Herzschlag normal. Atmung etwas beschleunigt : 52 Atemzüge in der Minute. 5 Uhr : Atmung wird langsamer : 30 Atemzüge in der Minute. 3 Uhr 15′ : vollständige Narkose, das Tier liegt mit erschlafften Muskeln auf dem Boden, Atmung immer langsamer. 6 Uhr 15′ : 21 Atemzüge in der Minute. 6 Uhr 30′ : die Narkose läst ein wenig nach, die Muskeln haben ihren Tonus wieder. 6 Uhr 45′ : bei Schluss der Beobachtung besteht die Narkose noch. Folgenden Tag war das Tier normal.

Aus diesen Experimenten geht hervor, dass das hungernde Tier gegen Chloralhydrat viel empfindlicher ist als das normale. Die gleiche Menge Choralhydrat, die auf das normale Tier eine kaum merkliche oder überhaupt nicht wahrnehmbare Wirkung hatte, erwies sich als tötlich sowohl für das hungernde und durstende (Versuch I.) als auch für das bloss hungernde Tier (Versuch III.) Aus dem Versuch II. ist ferner

ersichtlich, dass das in mehrtägiger Karenz befindliche Tier von einer Dosis Chloralhydrat getötet wurde, die der Gewichtsabnahme entsprechend reduziert demnach kleiner als die Menge war, die das nicht hungernde Tier ohne Weiteres vertragen hatte. Versuch IV. zeigt, dass obige — dem in voller Karenz befindlichen Tiere tötliche — Dosis, dem Tier, das gehungert hatte, jedoch Wasser erhielt, keine tötliche, immerhin aber eine ungemein starke Vergiftung beibrachte.

II. Paraldehyd.

Das Paraldehyd ruft bei Kaninchen ausgesprochenen Rausch hervor mit nachfolgender tiefer Narkose. Nach grossen Portionen gehen die Tiere an Atmungslähmung zu Grunde. Applikation erfolgte subkutan.

Versuch V.

5. Kaninchen. Gewicht 820 gr. Am 25. Januar 1904, 5 Uhr 20′ Nachmittag 1,0 gr. Paraldehyd. 5 Uhr 30′ : leises Zittern, Gang etwas schwankend; das Tier läuft aufgeregt umher. 5 Uhr 40′ : die Unruhe hat aufgehört, geringe Narkose. Atem rasch, Herzschlag ziemlich normal. 5 Uhr 55′ : das Tier liegt ganz ruhig, reagiert noch auf Reize. Bis 7 Uhr 30′ ist der Zustand unverändert. Am nächsten Tag ganz normal. Beginn der Karenz am 29 Januar.

Am 4 Februar 1904, (6. Tag der Karenz) beträgt das Gewicht 650 gr. (Verlust 170 gr. [20 %]). Nachmittag 4 Uhr 10′, 0,7 gr. Paraldehyd. 4 Uhr 18′ : Schwinden der Unruhe. Beginn der Narkose Parese der Extremitäten. 4 Uhr 25′ : totale Narkose, das Tier reagiert auf keine Reize, Kornealreflex hat aufgehört. 4 Uhr 40′: starker Nystagmus. 5 Uhr 20′ : schweres Atmen, 20 mal in der Minute. 5 Uhr 55′ : krampfhafte Zuckungen der Muskeln. Schluss der Beobachtuug 6 Uhr 45′. Am folgenden Tag wurde das Tier tot gefunden.

Versuch VI.

6. Kaninchen. Gewicht 1350 gr. Am 18. Februar 1904, 3 Uhr 35′ Nachmittag : 10 gr. Paraldehyd. 3 Uhr 50′ : leichte Mattigkeit. 3 Uhr 55′ : unregelmässiges, schnelles Atmen, Herzschlag schwach. 5 Uhr 35′: Herzschlag normal, Atmung etwas beschleunigt: 56 Atemzüge in der Minute. Keine Narkose. Beginn des Hungerns den 19. Februar,

Am 25. Februar 1904 (6 Tag des Hungerns) Gewicht 1270 gr. (Verlust 80 gr. [6 %]). Nachmittag 3 Uhr 30′ : 0,9 gr. Paraldehyd. 3 Uhr 50′ : totale Narkose, Herzschlag normal aber schwach, Atmung normal. 4 Uhr : kein Kornealreflex. 4 Uhr 15′ : starker Nystagmus, 4 Uhr 35′ : heftiges Zittern und krampfhafte Zuckungen der Muskeln. 5 Uhr 30 : Zustand unverändert. Am nächsten Morgen war das Tier tot.

Versuch VII.

7. Kaninchen. Gewicht 400 gr. Am 2. November 1904, 4 Uhr 45′ Nachmittag : 1,0 gr, Paraldehyd. 4 Uhr 50′ schwaches Zittern, Unruhe, Nystagmus. 5 Uhr 10′ : fortgesetzte Unruhe, das Tier kann jedoch nicht gehen. Reagiert lebhaft auf Reize. 5 Uhr 20′ : die Unruhe weicht nicht. Atmung normal. 5 Uhr 30′ : die motorischen Störungen



beginnen zu schwinden, der Nystagmus hat aufgehört. 5 Uhr 40′ : Zustand unverändert. Am nächsten Tag normal. Beginn der Karenz am 3. November.

Am 8. November (6. Tag der Karenz). Gewicht 1030 gr. (Verlust 310 gr. [30 %]). 11 Uhr 5′ Vormittag : 0,77 gr. Paraldehyd. 11 Uhr 15′ : tiefe Narkose; das Tier liegt bewegungslos. Atmung langsam und angestrengt. Kornealreflex vorhanden. 11 Uhr 25′ : totale Narkose, auf Reize keine Reaktion, starker Nystagmus, Kornealreflex geschwunden. 12 Uhr 35′ : Zustand unverändert. 3 Uhr Nachmittag : starke Narkose, Atmung sehr langsam und unregelmässig ; das Tier reagiert auch auf starke Reize schlecht. 6 Uhr : die Narkose besteht noch, aber in geringem Masse. Folgenden Tag ist das Tier normal.

Versuch VIII.

8. Kaninchen. Gewicht 1390 gr. Den 2. November 1904, Nachmittag 4 Uhr 45′ : 1,0 gr. Paraldehyd. 4 Uhr 55′ : leichte Narkose, Reaktion auf Reize. Atmung normal. 5 Uhr 10′ : das Tier liegt regungslos; Kornealreflex erhalten; schwaches Zittern der Muskeln. 5 Uhr 40′ : Zustand unverändert. Schluss der Beobachtung 6 Uhr. Nächsten Tag ist das Tier voltkommen normal. Beginn der Karenz am 3. November.

Am 8. November 1904 (6. Tag der Karenz) Gewicht 1100 gr. (Verlust 290 gr. [26 %]). Vormittag 11 Uhr 10′ : 0,80 gr. Paraldehyd. 11 Uhr 20′ : tiefe Narkose, das Tier liegt bewegungslos, reagiert auch auf starke Reize nicht. Kornealreflex sehr träge, Atmung langsam. 11 Uhr 30′ : totale Narkose, Atmung unregelmässig. Herzschlag normal, Nystagmus, kein Kornealreflex. Narkose bis zum Schlusse der Beobachtung, 12 Uhr 30′, unverändert. Nachmittag 3 Uhr : die Narkose besteht noch. Atmung sehr oberflächlich und langsam. Das Tier reagiert ein wenig auf Reize. 6 Uhr : Narkose noch in geringem Grade vorhanden. Folgenden Tag ist das Tier normal.

Aus den Experimenten geht hervor, dass hungernde Kaninchen (gleichviel ob sie blos Hungern oder aber auch Dursten) das Paraldehyd viel schlechter vertragen, als gut genährte. Die Dosis, die auf das normale Tier nur eine geringe Wirkung ausübt, der Gewichtsabnahme entsprechend reduziert, hat nach sechstägiger Karenz resp. 6 tägigem Hungern je einmal (Versuch V und VI) tötliche, nach 6 tägiger Karenz (Versuch VII und VIII) in zwei Fällen sehr schwere Vergiftungen zur Folge.

III. Morphin.

Morphin wirkt auf Kaninchen, wie auf Pflanzenfresser im Allgemeinen, viel schwächer als auf Fleischfresser.

Laut Joffroys und Lervaux's Beobachtung beträgt die minimale tötliche Dose salzsauren Morphins 32 centigr. pro kgr. Kaninchen. Es verursacht bei Kaninchen auch keine tiefe Narkose und erhöht die Reflexreizbarkeit (warscheinlich durch Sistierung der Tätigkeit des grossen Gehirnes) dermassen, dass das Tier nach grossen Dosen trotz der Narkose schon auf schwache Reize mit totalem Starrkrampfe reagiert. In meinen Experimenten wandte ich salzsaures Morphin an.

Versuch IX.

9. Kaninchen. Gewicht 1520 gr. Am 20. November 1903, 3 Uhr 50' Nachmittag: 15 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr : leichte Narkose, das Tier reagiert auf Reize normal, die hinteren Extremitäten ein wenig paretisch. Zustand unverändert bis 6 Uhr. Beginn der Karenz am 21. November.

Am 26. November 1903 (5. Tag der Karenz). Gewicht 1050 gr. (Verlust 470 gr. [30 %]). 3 Uhr 30' Nachmittag: 15 centigr. Morph. hydrochl. 3 Uhr 45': Beginn der Narkose, Parese der Extremitäten, 4 Uhr : starke, tiefe Narkose, das Tier liegt regunglos, reagiert auf keine Reize. 4 Uhr 15' : vollständige Narkose, gesteigerte Reflexe, Zusammenzucken auf schwache Berührung. 6 Uhr : Narkose unverändert. Am nächsten Tag war das Tier tot.

Versuch X.

10. Kaninchen. Gewicht 1270 gr. Am 27. November 1903, 3 Uhr 45' Nachmittag: 15 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr : schwache Betäubung, geringes Nachschleppen der hinteren Extremitäten. 4 Uhr 45' : das Tier sitzt unbeweglich, reagiert auf Reize. Zustand unverändert bis 6 Uhr. Beginn der Karenz am 28. November.

Am 4. Dezember 1903 (6. Tag der Karenz) Gewicht 1010 gr. (Gewichtsabnahme 26 gr. [20 %]). 4 Uhr Nachmittag : 15 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr 10' : schwache Narkose, Parese der Extremitäten. 4 Uhr 30' : tiefe Narkose, dabei gesteigerte Reflexe. 5 Uhr : auf lautes Geräusch oder leise Berührung krampfhafte Zuckungen. 5 Uhr 40' : heftiger Krampf, der Atem bleibt aus. Das Tier ist tot.

Versuch XI.

11. Hungerndes Kaninchen. Gewicht 1550 gr. (während fünftägigen Hungerns verloren 150 gr. [9,6 %]). Den 22. Dezember 1903, 11 Uhr Vormittag : 22 centigr. Morph. hydrochlor. 11 h. 10' : leichte Narkose, Atmung sehr langsam, 9 Atemzüge in der Min., Reflexe gesteigert, 11 Uhr 30' : krampfhafte Zusammenziehungen in den Muskeln, stetig zunehmende Reflexerregbarkeit. Spastische Parese der Extremitäten. 12 Uhr 20': heftiges Zittern am ganzen Körper, dann heftiger Krampf. 12 Uhr 30' : totaler Starrkrampf: der Atem stockt, wird aber durch künstliche Atmung wieder hergestellt. 1 Uhr : die Krämpfe dauern fort, Herzschlag unregelmässig, 1 Uhr 15' : der Krampf hört plötzlich auf, der Atem bleibt aus. Kein Kornealreflex. Das Tier ist tot.

Versuch XII.

12. Kaninchen. Gewicht 1020 gr. Am 8 Januar 1904, 3 Uhr 45' Nachmittag : 15 centigr. Morph. hydrochl. 3 Uhr 55' : das Tier ist volkommen wach, geringe Erregtheit. 4 Uhr 10' : noch keine Narkose. 4 Uhr 29' : keinerlei Wirkung, 5 Uhr : Zustand unverändert. Beginn der Karenz am 9. Januar.

Am 14. Januar 1904 (5. Tag der Karenz). Gewicht 720 gr. (Verlust 300 gr. [29 %]). 3 Uhr 10' Nachmittag : 10 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr : Narkose, sehr langsames Atmen 16 mal in der Minute, Reflexe gesteigert. 4 Uhr 25' : das Tier liegt regungslos, 12 Atemzüge in der Minute. Auf schwache Berührung zuckt der ganze Körper zusammen. 5 Uhr 15' : Narkose und Reflexerregbarkeit unverändert. Schluss der Beobachtung 6 Uhr. Nächsten Morgen war das Tier tot.



Versuch XIII.

13. Kaninchen. Gewicht 1120 gr. Den 21. Januar 1904, 4 Uhr 35′ Nachmittag: 15 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr 40′: Beginn der Narkose. 4 Uhr 45′: Atmung langsam: 20 Atemzüge in der Minute. Reflexe kaum gesteigert, Herzschlag normal. 4 Uhr 50′: leichte Parese der Extremitäten. 5 Uhr: die Atmung wird besser, 27 Atemzüge in der Minute. 5 Uhr 10′: Narkose vollkommen geschwunden, das Tier geht umher. Beginn des Hungerns am 22. Januar.

Am 27. Januar 1904 (5. Tag des Hungerns). Gewicht 1040 gr. (Gewichtsabnahme 80 gr. [7 %]). 4 Uhr 30′ Nachmittag, 14 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr 35′: Es stellt sich Narkose ein, das Tier ist kaum im Stande zu gehen, Atmung sehr langsam, 10 Atemzüge in der Minute. 4 Uhr 40′: hochgradige Reflexerregbarkeit. 5 Uhr 45′: plötzlich sehr heftiger Krampf, vollständiger Opisthotonus, Ausbleiben des Atems Nach 1—2 Minuten vergeht der Krampf und das Tier liegt vollkommen betäubt da. 6 Uhr 15′: neuerdings ein heftiger Krampf; die Augen treten stark heraus, der Kornealreflex hört auf. Nach Pausen von einigen Minuten wiederholen sich die Krämpfe. Dieser Zustand dauert fort bis zum Schluss der Beobachtung. 7 Uhr nächsten Morgen ist das Tier normal.

Wie die Versuche zeigen, steigert sich die Wirkung des Morphins durch die Inanition ausserordentlich. Die verwendete Quantität Morphins hatte auf die normalen Tiere blos eine sehr geringe Wirkung. Schon nach fünftägigem Hungern und Dursten jedoch (Versuch IX und X) führte die nämliche Dosis den Tod des Tieres herbei. Dass auch hier die gesteigerte Wirkung nicht auf den Wassermangel des Organismus und die damit verbundene grössere Konzentration des Giftes im Blute zurückzuführen ist, war an dem blos hungernden, mit Trinkwasser versehenen Kaninchen (Versuch XI und XII) ersichtlich. Und dass die Wirkung auch von der Gewichtsabnahme ganz unabhängig ist, beweisen die Experimente XII und XIII, anlässlich welcher ich die Quantität des Morphins im Verhältnis zum Körpergewichte verringerte.

IV. Aethylalkohol.

Applikation per os. Die in den Protokollen angegebene Dose bezieht sich auf absoluten Alkohol.

Versuch XIV.

14. Kaninchen. Gewicht 1550 gr. Am 18. Februar 1904, Nachmittag 5 Uhr 10′: 10 gr. Alkohol. 5 Uhr 15′: Atmung sehr rasch. 5 Uhr 20′: Beginn der Narkose, Parese der hinteren Extremitäten. 5 Uhr 40′: das Tier liegt auf der Seite und ist ausser Stande aufzustehen. 5 Uhr 45′: starker Tonus der Muskeln in den Extremitäten. 5 Uhr 50′: heftiger Nystagmus, Kornealreflex träge, Atmung sehr beschleunigt. 9 Uhr: der Kornealreflex hat aufgehört, Atmung langsamer. Schluss der Beobachtung 6 Uhr 35′. Nächsten Morgen war das Tier tot.

Versuch XV.

15. Kaninchen. Gewicht 1500 gr. Den 12. Februar 1904, 4 Uhr Nachmittag : 10 gr. Alkohol. 4 Uhr 5' : Atmung sehr rasch. 4 Uhr 15' : vollständige Narkose, Nystagmus, Kornealreflex träge, Atmung und Herzschlag sehr beschleunigt. 4 Uhr 50' : Zustand unverändert. 5 Uhr 10' : das Tier liegt narkotisiert, macht jedoch Laufbewegungen mit den Extremitäten. Atmung sehr oberflächlich. Schluss der Beobachtung 5 Uhr 30'. Beginn der Karenz am 14. Februar.

Am 19. Februar 1904 (5. Tag der Karenz). Gewicht 1220 gr. (Verlust 280 gr. [18 %]). 3 Uhr 50' Nachmittag : 8 gr. Alkohol. 4 Uhr : Beginn der Narkose. 4 Uhr 5' : totale Narkose, Parese der Extremitäten, Atmung rasch : 60 Atemzüge in der Minute, Kornealreflex träge, heftiger Nystagmus. 4 Uhr 10' : dass Tier stösst mit den Hinterfüssen und bemüht sich aufzustehen; Unruhe. Kein Kornealreflex. 4 Uhr 40' : heftige Bewegungen, Laufversuche. 5 Uhr : das Tier liegt ganz bewegungslos. Herzschlag normal. Atmung unverändert rasch. Schluss der Beobachtung 5 Uhr 30'. Nächsten Tag ist der Zustand normal.

Versuch XVI.

16. Kaninchen. Gewicht : 1370 gr. Am 24. Februar 1904, 4 Uhr 30' Nachmittag : 10 gr. Alkohol. 4 Uhr 40' : Atmung sehr beschleunigt. 4 Uhr 45' : vollständige Narkose, Lähmung der Extremitäten, Atmung und Herzschlag rasch. 5 Uhr : kein Kornealreflex. Der Zustand dauert unverändert fort bis zum Schlusse der Beobachtung um 6 Uhr 30'. Nächsten Morgen war das Tier tot.

Versuch XVII.

17. Kaninchen. Gewicht 1000 gr. Am 25. Februar 1904, 5 Uhr 50' Nachmittag : 8 gr. Alkohol. 4 Uhr : das Tier ist betäubt; Atmung schnell : 80 Atemzüge in der Minute. Muskeln im Tonus. 4 Uhr 15' : Kornealreflex vorhanden, leichter Nystagmus. 4 Uhr 25' : tiefe Narkose, Kornealreflex träge. 5 Uhr 30' : totale Narkose, kein Kornealreflex. Schluss der Beobachtung 6 Uhr. Am folgenden Tag war das Tier tot.

Versuch XVIII.

18. Kaninchen. Gewicht 1270 gr. Am 1. März 1904, 5 Uhr 20' : Beginn der Narkose. 5 Uhr 30' : tiefe Narkose, Atmung beschleunigt : 60 Atemzüge in der Minute. 6 Uhr 30' : die tiefe Narkose unverändert bis zum Schlusse der Beobachtung. Das Tier ist am nächsten Tag normal. Beginn der Karenz am 2. März.

Am 7. März 1904 (5. Tag der Karenz). Gewicht 990 gr. (Verlust 280 gr. [22 %]). 5 Uhr 30' Nachmittag : 36 gr. Alkohol. 5 Uhr 35' : Beginn der Narkose. 5 Uhr 50' : schwere Narkose, Muskeln im Tonus. 5 Uhr 55' : schwacher Nystagmus. 6 Uhr 30' : Narkose unverändert, Atmung normal. Schluss der Beobachtung. Das Tier ist am folgenden Tag normal.

Versuch XIX.

19. Kaninchen. Gewicht 1000 gr. Am 1. März 1904, 5 Uhr 20' Nachmittag : 5 gr. Alkohol. 5 Uhr 30' : leichte Narkose, rasches Atmen : 80 Atemzüge in der Minute. 5 Uhr 50' : tiefe Narkose, sehr heftiger Nystagmus. Das Tier streckt den Kopf plötzlich zurück und die Extremitäten krampfhaft vor.

Kornealreflex sehr träge. 6 Uhr 30' : Narkose unverändert. Am nächsten Tag ist das Tier normal und beginnt am 2. März zu hungern.

Am 7. März (5. Tag des Hungerns) Gewicht 740 gr. (Verlust 260 gr. [26 %]). 5 Uhr 30' Nachmittag : 36 gr. Alkohol. 5 Uhr 35' : vollständige Narkose, Kornealreflex träge. 5 Uhr 40' : Atmung und Herzschlag normal. 5 Uhr 50' : kein Kornealreflex. 6 Uhr 30' : Zustand unverändert. Am folgenden Tag normal.

Wir sehen, dass im Gegensatze zu den weiter oben behandelten Mitteln Aethylalkohol auf hungernde Kaninchen nicht intensiver als auf normale wirkt. Während die angewendete Quantität Alkohol das normale Tier ausserordentlich schwer, in drei Fällen (XIV. XVI. und XVII. Experiment) sogar tötlich vergiftete, hatte die gleiche oder die im Verhältnis zur Gewichtsabnahme reduzierte Menge Alkohols bei den hungernden Tieren in keinem Falle eine tötliche Vergiftung zur Folge.

V. Amylenhydrat.

Die Wirkung des Amylenhydrates [$(CH_3)_2.C_2H_5.COH$] ist identisch mit der des Paraldehydes, doch verursacht das Amylenhydrat bei Kaninchen auch in kleineren Dosen Narkose. Während es im Organismus des Menschen und des Hundes vollkommen verbrennt, wird es vom Kaninchen mit Glykuronsäure vereint ausgeschieden. In meinen Experimenten verabreichte ich das Amylenhydrat auf dem Wege des Magens.

Versuch XX.

20. Kaninchen. Gewicht 1450 gr. Am 10 Oktober 1904. 11 Uhr 40' Vormittag : 0,5 gr. Amylenhydrat. 11 Uhr 50' : leichte Narkose, geringe Paresis der Extremitäten. 12 Uhr. : Atmung und Herzschlag normal, kaum wahrnehmbare Narkose. 12 Uhr 30' : Zustand ganz normal. Schluss der Beobachtung. Beginn der Karenz am 10. Oktober.

Am 19 Oktober 1904 (8. Tag der Karenz) Gewicht 1050 gr. (Verlust 400 gr. [27 %). 7 Uhr Nachmittag : 0,36 gr. Amylenhydrat. 7 Uhr 20' : noch keine Narkose, das Tier zieht beim Gehen die hinteren Extremitäten ein wenig nach. 7 Uhr 30' : leichte Betäubung, Gang träge, Atmung normal, Zustand unverändert bis zum Schlusse der Beobachtung, 8 Uhr. Am nächsten Tag normal.

Versuch XXI.

21. Kaninchen. Gewicht 1270 gr. Am 12. Oktober 1904, 4 Uhr 40' Nachmittag : 0,5 gr. Amylenhydrat. 4 Uhr 20' : Narkose, Parese der Extremitäten; das Tier reagiert auf Reize. 4 Uhr 30' : das Kaninchen sitzt regungslos; leichte Narkose unverändert bis 6 Uhr. Zustand am folgenden Tag normal. Beginn der Karenz am 13. Oktober.

Am 18. Oktober 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht 920 gr. (Verlust 350 gr. [27,9 %]). 11 Uhr 30' Vormittag : 0,36 gr. Amylenhydrat. 11 Uhr 35' : leichte Narkose. Atmung normal, Bewegungen träge. 11 Uhr 40' : das Tier reagiert auf Reize; 12 Uhr : das Tier erhebt sich auch spontan; die Narkose beginnt zu schwinden. Zustand unverändert, bis 1 Uhr Nachmittag noch schwache Betäubung. Abends normal.

Versuch XXII.

22. Kaninchen. Gewicht 1370 gr. Am 12. Oktober 1904, Nachmittag 4 Uhr 15' : 0,5 gr. Amylenhydrat. Nachmittag 4 Uhr 25' : keine Wirkung. 4 Uhr 35' : leichte Parese der hinteren Extremitäten. 4 Uhr 35' : Zustand ganz normal. Beginn der Karenz am 13. Oktober.

Am 18. Oktober 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht 1050 gr. (Verlust 350 gr. [23 %]). 7 Uhr Nachmittag : 0,36 gr. Amylenhydrat. 7 Uhr 20' : leichte Narkose, Atmung normal, das Tier reagiert auf Reize. 7 Uhr 30' : Narkose etwas gesteigert, Gang schwankend. 7 Uhr 45' : Zustand unverändert. Nächsten Tag normal.

Versuch XXIII.

23. Kaninchen. Gewicht 1190 gr. Den 21. Oktober 1901, Vormittag, 11 Uhr 10' : 0,6 gr. Amylenhydrat. 11 Uhr 20' : Beginn der Narkose; auf schwache Reize keine Reaktion; die hinteren Extremitäten werden beim Gehen ein wenig nachgeschleppt, Atmung normal. 12 Uhr 45' : keine Steigerung der Narkose. Schluss der Beobachtung. Beginn der Karenz am 22. Oktober.

Am 27. Oktober 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht 930 gr. (Verlust 260 gr. [22 %]). 11 Uhr 50' Vormittag : 0,47 gr. Amylenhydrat. 12 Uhr : leichte Narkose. 12 Uhr 10' : gesteigerte Narkose, doch reagiert das Tier auf stärkere Reize. 12 Uhr 20' : Erregtheit; das Tier beginnt zu gehen, schwankt ein wenig. 12 Uhr 35' : Schwinden der Narkose. Das Tier reagiert auf Reize gut und geht umher. 1 Uhr : Zustand vollständig normal.

Versuch XXIV.

24. Kaninchen. Gewicht 1520 gr. Den 21. Oktober 1904. 11 Uhr 15' Vormittag : 0,76 gr. Amylenhydral. 11 Uhr 30' : Narkose; das Tier reagiert auf Reize und liegt bewegunglos. Leises Zittern am ganzen Körper. 12 Uhr 40' : vollständige Narkose, Aufschrecken in Folge starker Reize. Das Tier bemüht sich aufzustehen, ist aber nicht im Stande. 1 Uhr : Zustand unverändert, Nachmittag normal. Beginn der Karenz am 22. Oktober.

Am 27. Oktober 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht : 1190 gr. (Verlust 330 gr. [27 %]). 11 Uhr 35' Vormittag : 0,59 gr. Amylenhydrat. 12 Uhr 5' : das Tier fällt im Gehen um, atmet langsam, 32 Mal in der Minute, streckt die hinteren Extremitäten von sich. 12 Uhr 15' : erfolglose Bemühungen aufzustehen. 12 Uhr 30' : Schwinden der Narkose, heftige Bewegungen. 12 Uhr 45' : Bewegungen noch begrenzt, doch macht das Tier schon einige Schritte. 1 Uhr : Narkose fast ganz vergangen; sitzende Stellung. Das Tier kann gehen und ist Nachmittag normal.

Aus diesen Experimenten geht hervor, dass hungernde Kaninchen gegen Amylenhydrat nicht empfindlicher sind als normal ernährte Tiere.

VI. Aethylurethan.

Das Aethylurethan ($CO.NH_2.OC_2H_5$) hat bei Kaninchen in der Dose von 1 gr. Narkose zur Folge. Grössere Dosen verursachen kataleptische Starrheit. Der Narkose geht in der Regel eine ausgesprochene Unruhe voraus. Anwendung : in wässeriger Lösung subkutan,

Versuch XXV.

25. Kaninchen. Gewicht 1420 gr. Am 7. Juli 1904, 9 Uhr 25' Vormittag : 1 gr. Urethan. 9 Uhr. 35' : rasches Atmen, die anfängliche Unruhe beginnt zu schwinden. 9 Uhr 45' : leichte Narkose, das Tier reagiert auf Reize gut; Atmung beschleunigt, Herzschlag normal. 10 Uhr 30' leichte Narkose noch vorhanden. 11 Uhr : Schwinden der Narkose. Schluss der Beobachtung. Beginn der Karenz am 8 Juli.

Am 13 Juli 1904 (5 Tag der Karenz) Gewicht 1150 gr. (Verlust 270 gr. [19 %]). 3 Uhr 25' Nachmittag : 0,80 gr. Urethan. 3 Uhr 35' : leichte Narkose, Extremitäten etwas paretisch. 3 Uhr 40' : das Tier reagiert auf Reize; Gang ein wenig schwankend. 3 Uhr 50' : keine Steigerung der Narkose. Schluss der Beobachtung 5 Uhr. Zustand folgenden Tag normal.

Versuch XXVI.

26. Kaninchen. Gewicht 1470 gr. Am 25 Juli 1904, 4 Uhr Nachmittag : 2 gr. Urethan. 4 Uhr 5' : sehr rascher Atem, grosse Unruhe. 4 Uhr 10' : Unruhe geschwunden, Atem noch rasch. 4 Uhr 15' : leichte Narkose, 4 Uhr 25' : starke Narkose, keine Reaktion auf Reize. 4 Uhr 35' : gesteigerte Narkose, Kornealreflex normal. Das Tier ist auch den nächsten Tag noch betäubt; Gang schwankend, Bewegungen träge. Beginn der Karenz am 26. Juli.

Am 1. August 1904 (7. Tag der Karenz) Gewicht 1080 gr. (Verlusf 390 gr. [26 %]). 9 Uhr Vormittag : 1,5 gr. Urethan. 9 Uhr 10' : Beginn der Narkose, Parese der hinteren Extremitäten. 9 Uhr 20' : tiefe Narkose. Das Tier reagiert noch auf starke Reize. 9 Uhr 30' : Narkose unverändert. Kornealreflex vorhanden. Am folgenden Tag ist das Tier noch betäubt, abends normal.

Versuch XXVII.

27. Kaninchen. Gewicht 1500 gr. Am 26 Juli 1904, 4 Uhr 5' Nachmittag : 2 gr. Urethan. 4 Uhr 15' : Beginn der Narkose; das Tier reagiert auf Reize, Kornealreflex, träge, Atmung und Herzschlag normal. Zustand unverändert bis zum Schluss der Beobachtung, 6 Uhr. Am nächsten Tag ist das Tier noch betäubt, Abends normal, Beginn der Karenz am 27. Juli.

Am 1. August 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht 1200 gr. (Verlust 300 gr. [20 %]). 9 Uhr 10' Vormittag : 1,6 gr. Urethan. 9 Uhr 15' : Beginn der Narkose, schwankender Gang. 9 Uhr 30' : tiefe Narkose; das Tier reagiert auf Reize nicht. Kornealreflex vorhanden. Atmung normal. Zustand unverändert. Im Laufe des nächsten Vormittages ist das Tier noch betäubt, Nachmittag normal.

Versuch XXVIII.

28. Kaninchen. Gewicht 1490 gr. Am 21. September 1904. 4 Uhr 5' Nachmittag : 2 gr. Urethan. 4 Uhr 15' : Beginn der Narkose, Gang unsicher, Atmung normal. 4 Uhr 25' : tiefe Narkose; das Tier liegt regungslos, reagiert auf Reize nicht. 4 Uhr 50' : vollständige Narkose. Nächsten Tag ebenfalls. Am 23. September Morgens normal. Beginn der Karenz am 21. September.

Am 25. September 1904 (5. Tag der Karenz). Gewicht 1140 gr. (Verlust 350 gr. [23 %]). 3 Uhr 10' Nachmittag : 1,5 gr. Urethan. Das Tier ist noch munter. 3 Uhr 30' :

die Narkose hat sich eingestellt; keine Reaktion auf Reize, Atmung und Herzschlag normal. 4 Uhr : totale Narkose. Zustand unverändert bis 7 Uhr Abends. Am nächsten Tag normal.

Versuch XXIX.

29. Kaninchen. Gewicht 1390 gr. Am 22. September 1904, 4 Uhr Nachmittag : 1,5 gr. Urethan. 4 Uhr 15′ : Narkose; das Tier macht Bewegungen, kann aber nicht gehen. 4 Uhr 30′ : tiefe Narkose: das Kaninchen liegt regungslos, reagiert auf keine Reize. Atmung und Herzschlag normal, Narkose unverändert bis 7 Uhr. Zustand am folgenden Tag normal. Beginn der Karenz am 23. September.

Am 26. September 1904, (4 Tag der Karenz) Gewicht 1040 gr. (Verlust 340 gr. [24 %]). 6 Uhr 20′ Nachmittag : 1 gr. Urethan. 6 Uhr 30′ : Zustand noch normal. 6 Uhr 35′ : beginnende Narkose; das Tier kann gehen, schwankt ein wenig. 6 Uhr 45′ : leichte Narkose, sitzende Stellung; auf Reize versucht das Tier zu gehen; Parese der hinteren Extremitäten; das Tier fällt im Gehen auf die Seite. 6 Uhr 55′ : das Kaninchen schläft ruhig, wird von Reizen aufgeschreckt und kann nicht gehen. Zustand unverändert bis 7 Uhr 30′ : am nächsten Tag normal.

Die Experimente zeigen, dass hungernde Kaninchen vom Urethan nicht schwerer, als gut genährte vergiftet werden; es wird demnach die Wirkung des Urethans durch die Inanition überhaupt nicht gesteigert.

Die Resultate sämmtlicher Versuche sind im Folgenden zusammengefasst :

1) Der Organismus verträgt Chloralhydrat, Paraldehyd und Morphin im Zustande der Inanition viel schlechter, als im normalen.

2) Eine Dosis dieser Medikamente, welche auf gut genährte Tiere nur ganz leicht narkotisirend wirkt, verursacht in der Karenz tötliche Vergiftungen, gleichviel ob subkutan oder per os appliziert.

3) Diese gesteigerte Wirkung ist weder auf die Gewichtsabnahme des inanitischen Körpers, noch auf den Wassermangel des Organismus zurückzuführen, denn sie blieb dieselbe, sowohl wenn die ursprüngliche Dosis im Verhältnis zur Gewichtsabnahme verringert wurde, als auch wenn die Versuchtiere reichlich mit Wasser versehen waren.

4) Die Wirkung des Aethylalkohols, des Amylenhydrates und des Aethylurethans wird durch die Inanition nicht gesteigert.

(Siehe Tabelle auf Seite 479.)

Zur Deutung der oben mitgeteilten Versuchsergebnisse ist es vor allem notwendig zu erwägen, welche unter den durch Inanition hervorgerufenen Veränderungen des Organismus es seien, die eine Steigerung der Intensität der Arzneimittelwirkung hervorzubringen im stande sind.

Drei der wichtigsten Folgezustände des Hungerns : 1) die Gewichts-

abnahme, 2) die Wasserarmut des Organismus und 3) der leere Magen, die einen wesentlichen Einfluss auf die Arzneimittelwirkung ausüben könnten, kommen infolge der oben geschilderten Versuchsanordnung ausser Betracht. Desgleichen fällt auch die von NOTHWANG mit Recht

NUMMER des Experimentes	NARKOTIKUM	VERLAUF der Vergiftung bei gut genährtem Tiere	URSACHE der Inanition	GEWICHTS-ABNAHME des Tieres in		VERLAUF der Vergiftung bei Inanition
				gr.	%	
1.	Chloralhydrat	sehr leichte Narkose	8 Tage Karenz	400	28	exitus letalis
2.	»	keine »	5 » »	350	35	» »
3.	»	» »	4 » Hungern	210	19	» »
4.	» (*)	—	9 » »	250	18	totale Narkose
5	Paraldehyd	sehr leichte Narkose	5 » Karenz	170	20	exitus letalis
6.	»	keine »	5 » Hungern	80	6	» »
7.	»	geringe Unruhe	5 » Karenz	310	30	totale Narkose
8.	»	leichte Narkose	5 » »	290	26	» »
9.	Morphin hydrochl.	» »	4 » »	470	30	exitus letalis
10.	» »	» Betäubung	5 » »	260	20	» »
11.	» » (*)	—	5 » Hungern	150	9,6	» »
12.	» »	keine Wirkung	4 » Karenz	300	29	» »
13.	» »	leichte Narkose	4 » Hungern	80	7	sehr schwere Vergiftung mit heftigen Krämpfen.
14.	Aethylalkohol	exitus letalis	—	—	—	—
15.	»	sehr schwere Vergiftung	4 Tage Hungern	280	18	sehr schwere Vergiftung, nächsten Tag normal.
16.	»	exitus letalis	—	—	—	—
17.	»	» »	—	—	—	—
18.	»	tiefe Narkose	4 Tage Karenz	280	22	tiefe Narkose
19.	»	» »	4 » »	260	26	» »
20.	Amylenhydrat	leichte »	7 » »	400	27	leichte »
21.	»	» »	5 » »	350	27,9	» »
22.	»	keine »	5 » »	350	23	sehr leichte Narkose
23.	»	leichte »	5 » »	260	22	leichte Narkose
24.	»	Narkose	5 » »	330	27	Narkose
25.	Aethylurethan	leichte Narkose	4 » »	270	19	leichte Narkose
26.	»	tiefe »	6 » »	390	26	tiefe »
27.	»	» »	5 » »	300	20	» »
28.	»	totale »	4 » »	350	23	totale »
29.	»	tiefe »	3 » »	340	24	Narkose

(*) In diesen beiden Fällen vergiftete ich normale Tiere nicht, sondern gab dem hungernden Tiere jene Quantität Gift ein, die nach der Karenz den Tod zur Folge hatte.

betonte Hemmung der Ausscheidungen für diejenigen unter meinen Versuchen weg, in denen die Tiere mit Trinkwasser stets versorgt waren.

Es ergibt sich zunächst die Frage, ob und inwieferne die dem normal ernährten Tiere eigenthümliche Umwandlung der Gifte innerhalb des Organismus durch die Inanition beeinflusst wird? Morphin und wahrscheinlich auch Paraldehyd verlassen den Organismus zum grossen Teil unverändert; denn jenes wird offenbar nur zu einem Teile in Oxydimorphin verwandelt, dieses gar nur zu einem Bruchteile zu CO_2 und H_2O verbrannt. Das Chloralhydrat verbindet sich bekanntlich nach vorausgegangener Reduktion, mit Glykuronsäure zur unwirksamen Urochloralsäure. Wenn P. Mayer's (7) Behauptung, dass das hungernde Tier dieser Synthese nicht fähig sei, sich bewahrheitet hätte, würde die gesteigerte Wirkung des Chloralhydrats keiner weiteren Erklärung bedürfen. Nun hat aber Fenyvessy (8) diese Behauptung durch zahlreiche Versuche widerlegt. Auch wäre es a priori denkbar, dass die Wirkung des Chloralhydrates — wenigstens bei Applikation in den Magen — durch Abnahme des Glykogengehaltes in der Leber hungernder Tiere gesteigert wird : nun wissen wir aber seit Nebelthaus (9) Versuchen, dass sich in der von Glykogen durch Hungern befreiten Leber gerade durch narkotisierende Mittel Glykogen anhäuft.

Die durch Inanition bemerkten Veränderungen der biochemischen Prozesse — soweit jene uns heute bekannt sind — können demnach nicht als Ursache der gesteigerten Arzneimittelwirkung angesehen werden.

Wenn die gesteigerte Empfindlichkeit des hungernden Tieres auf sämmtliche Arzneimittel sich bezöge, müssten wir einfach annehmen, dass die chemischen Vorgänge zwischen Arzneimittel und Protoplasma der durch die Inanition veränderten Organzellen energischer als sonst sich abspielten. So kam auch z. B. Aducco (l. c.) der die Wirkung dreier von ihm untersuchten Stoffe durch die Inanition gesteigert fand, zur Schlussfolgerung, dass das Zellprotoplasma während des Hungerns in ein labileres Stadium geraten müsse.

Nun sahen wir jedoch, dass die verschiedenen Arzneimittel ja sogar *verschiedene zu einer und derselben pharmakodynamischen Gruppe gehörigen Medikamente* in ihrer Wirkung durch die Inanition verschiedenartig beeinflusst werden. Diese Tatsache gewinnt an Bedeutung, wenn man bedenkt, dass es sich um Stoffe handelt, die in ihrer Wirkung einander nahe stehen, und doch die oben geschilderten, sonst noch nirgend verzeichneten prinzipiellen Unterschiede aufweisen. Es fragt sich nun, was die Ursache dieses Unterschiedes sein mag? Betrachten wir die chemische Struktur

der geprüften Stoffe, die bei der Inanition *keine* gesteigerte Wirkung erzielten, wenn sie auch nicht zur selben chemischen Gruppe gehören, doch einen gemeinsamen Bestandteil enthalten; das Aethylradikal. Ich kann mich der Annahme gegenüber nicht ganz verschliessen, dass sich die Wirkung des Aethylalkoholes bei Inanition darum nicht steigerte, weil der hungernde Organismus den Alkohol als Energiequelle ausnützt. Hingegen finden wir kaum einen Zusammenhang in der chemischen Struktur jener Stoffe, deren Wirkung durch Inanition gesteigert wurde.

Was den Mechanismus der Wirkung narkotischer Mittel anbelangt, so verfügen wir seit den Untersuchungen HANS MEYERS (10 und E. OVERTONS (11) über Kenntnisse, die wir bezüglich Arzneien anderer Art vermissen und die eine einheitliche Erklärung der narkotischen Wirkung ermöglichen. Die Resultate dieser Untersuchungen sind folgende : Jeder chemisch indifferente Stoff, welcher sich in Fett oder in fettartigen Stoffen löst, wirkt, in die Zellen eingedrungen, narkotisierend, zu allererst und in höchstem Masse erfolgt diese Wirkung in solchen Zellen, in denen diese fettigen Stoffe vorwalten und in welchen die Zellentätigkeit mit denselben in engem Zusammenhange steht. Die relative Kraft der Narkotika hängt ab von ihrer mechanischen Affinität zu den fettartigen Stoffen einerseits, und zu den anderen Bestandteilen des Körpers (hauptsächlich Wasser) andererseits. Im Einklange hiemit steht die Tatsache, dass die narkotische Kraft eines Stoffes, tatsächlich desto grösser ist, je bedeutender seine Lösbarkeit in Fett ist, im Vergleich zu seiner Lösbarkeit in Wasser. $\left(\text{Teilungsköeffizient } Q = \frac{\text{Oel}}{\text{Wasser}}\right)$(1).

Es liegt mir ferne, beweisen zu wollen, dass der Prozess der Narkose, der im Organismus höherer Tiere von unzähligen uns gegenwärtig unbekannten Faktoren beeinflusst wird, in obiger Hypothese seine volle Erklärung findet. Auch will ich nicht beweisen, dass diese Hypothese vollends genügt, um das abweichende Verhalten der verschiedenen Narkotika im Zustande der Inanition zu begründen. Dies kann mein Zweck schon deshalb nicht sein, weil die Wahl der zu den Versuchen

(1) Der Teilungskoëffizient des Chloralhydrates war auffallend klein im Vergleiche zu dessen narkotischer Kraft. Den Grund dieses Umstandes fand man darin, dass sich der Wert des Q auf Wasser und Oel bezieht, nicht auf Blut und Hirnlipoide; und ARCHANGELSKY (16) fand bei Gelegenheit seiner Untersuchungen des Chloralhydratgehaltes im Gehirn, im Blut und in der Leber in den verschiedenen Stadien der Chloralhydratnarkose, dass das Gehirn dem Chloralhydrat gegenüber eine spezifische Affinität aufweist.

herangezogenen Narkotika nicht von diesem Gesichtspunkte aus getroffen war. Ich suche einfach nach dem Zusammenhange, der zwischen den von MEYER und OVERTON festgestellten Tatsachen und meinen Versuchsergebnissen bestehen *muss*, falls die obige Hypothese stichhaltig ist.

Vergleichen wir zu diesem Behufe die von mir untersuchten Stoffe aus dem Gesichtspunkte der MEYER-OVERTON'schen Theorie unter einander.

Der Teilungsköeffizient des Morphins ist nicht festgestellt; bekannt ist jedoch, dass es sich in Fett sehr leicht, in Wasser dagegen schlecht löst; sein Teilungeköeffizient daher gross ist.

Der Teilungsköeffizient des Paraldehyd = 30. Der des Chloralhydrates ist wohl, wie schon erwähnt, klein (0,22), die Affinität zum Gehirne hingegen gross. Der Teilungköeffizient des Amylenhydrates = 10, der des Aethylurethans = 1,137, der des Aethylalkoholes = 0,033. Die Gruppierung der einzelnen Stoffe nach abnehmender narkotischer Kraft und ihrer wirksamen Grenzkonzentration, ausgedrückt durch die Zahl der in einem Liter enthaltenden Grammoleküle, ergibt die folgende Reihe:

Morphin	0,00165
Chloralhydrat	0,00510
Paraldehyd	0,02500
Aethylurethan	0,04509
Amylenhydrat	0,05700
Aethylalkohol	0,27000

Es käme demnach dem Morphin die grösste, dem Aethylalkohol die kleinste narkotische Kraft zu.

Laut der MEYER OVERTON'schen Theorie steht die narkotische Kraft in geradem Verhältnis zur Lösbarkeit in Fett, d. i zum Teilungsköeffizienten. Bezeichnen wir nun die Giftwirkung eines Arzneimittels mit J, seinen Teilungkoëffizienten mit Q, so lässt sich folgende Gleichung aufstellen

$$J = \alpha Q \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad 1)$$

Betrachten wir nunmehr, welcher Zusammenhang zwischen der *Wirkungsintensität* des Giftes und der *Wirkungsänderung* besteht, die wir bei der Inanition beobachteten.

Aus der obigen Zusammenstellung ist die überraschende Tatsache ersichtlich, dass die Wirkungssteigerung bei der Inanition desto bedeutender wird, je grösser des Giftes Wirkungsintensität ist (d. i. je



kleiner die wirksame Grenzkonzentration). Bezeichnen wir die durch Inanition hervorgerufene *Wirkungssteigerung* mit *Ws*. Da die Wirkungsintensität des Giftes im Sinne der 1. Gleichung mit von dem Teilungsköeffizienten in gerader Proportion abhängt, so ist

$$Ws = \beta . Q \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad 2)$$

$$Ws = \gamma J \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad 3)$$

Die 3. Gleichung bedeutet in Worten ausgedrückt, dass die Wirkung eines Narkotikums bei der Inanition desto höher steigt, je grösser die Wirkung ist, die es auf eine lebende Zelle ausübt, d. h. je grösser seine Toxizität auf den Organismus ist.

Die bei der Inanition beobachtete Wirkungssteigerung kann folglich als Masstab für die Toxizität der Narkotika dienen.

Umgekehrt ist von denjenigen Mitteln eine Steigerung der Wirkung auf das hungernde Tier zu erwarten, die auch sonst stark toxisch wirken.

Wie erwähnt, ist ein Narkotikum desto toxischer, in je grösseren Mengen es in die Zelle dringt und in je grösserer Quantität es sich mit den Lipoiden der Zellen verbindet. In der Tat sehen wir unsere obige Behauptung bestätigt, wenn wir nach dem bekannten Teilungsköeffizienten berechnen, welche Menge der in wirksamer Grenzkonzentration befindlichen Lösung der in Frage stehenden Stoffe mit den Zellenbestandteilen in Berührung kommen musste, als die Narkose erfolgte. [Das Chloralhydrat soll hier ausgenommen sein, da es sich erwies, dass sein Teilungskoeffizient den physiologischen Verhältnissen nicht entspricht(1).]

Ziehen wir nun den höherstehenden Organismus in Betracht, so müssen wir uns aus unserem speziellen Gesichtspunkte den ganzen Körper in zwei Zellengruppen geteilt vorstellen : 1) die Fett enthaltenden Zellen und 2) die übrigen, die der Einfachheit halber « Wasser » benannt werden mögen.

Wenn einem Tiere ein Narkotikum eingegeben wird, gelangt dieses zum Teil in das « Wasser », zum anderen Teil in die Fett enthaltenden Zellen (Nervenzellen, Leberzellen, rote Blutzellen, u. s. w.) und diese Verteilung wird nach dem bekannten Köeffizienten vor sich gehen. So kommt z. B. viel Chloralhydrat auf die Fett enthaltenden Zellen und wenig auf das « Wasser », während sich Aethylalkohol in gerade entge-

(1) Eine Paraldehydwasserlösung von 1 : 300 hat Narkose zur Folge. Im Sinne des Teilungsköeffizienten kommen hievon 0,0225 gr. auf die Zelle. Alkohol wirkt in einer Wasserlösung von 1 : 70. Nach dem Köeffizienten des Alkoholes konnen hievon nur 0,001 gr. vom Urethan 0,004 und vom Amylenhydrat 0,0025 gr. in die Zelle gelangen.



gengesetzter Weise verteilt. Wie steht es nun bei der Inanition? Ueber die Veränderung der Organe in der Inanition wissen wir verhälnismässig wenig, lernen jedoch aus den Beobachtungen VOIT's (12) und OHLMUELLER's (13) jene wichtige Tatsache kennen, dass während sämmtliche Organe in Folge des Hungerns einen grossen Teil ihres Gewichtes einbüssen, das Gehirn an Gewicht garnicht abnimmt, so dass es in der Inanition einen viel bedeutenderen Teil des Körpergewichtes ausmacht, als im normalen Zustande. Bei Prüfung der qualitativen Veränderungen fand OHLMUELLER, das hinsichtlich des Wassergehaltes überhaupt kein Unterschied zwischen dem normalen und dem hungernden Organismus besteht(1).

Umso grösser ist jedoch der Unterschied bezüglich des Fettgehaltes der Organe. Von grossem Interesse ist dass Faktum, dass, während die Haut 97 %, die Leber 70 % und die Muskeln 64 % ihres Fettgehaltes während des Hungerns einbüssen das Fett des Herzens unverändert bleibt und die Menge der Gehirnlipoiden sogar zunimmt. Laut VOIT beträgt diese Zunahme beim Hunde 9 %. Auch bewies FORSTER durch Bestimmung der Phosphorsäure im Gehirn und im Rückenmark, dass der Lezithingehalt des zentralen Nervensystems durch die Inanition nicht vermindert wurde.

Wie wird sich nun (nach der Hypothese MEYER-OVERTON) der

(1) Um mich davon überzeugen, ob dies auch bei Kaninchen der Fall sei, nahm ich bei diesen Versuchstieren Gehirnwägungen vor und erhielt wie aus folgender Tabelle ersichtlich, ähnliche Ergebnisse.

	Gewicht des gut genährten Kaninchen 1500 gr.	Gut genährtes Kaninchen Gewicht 1270 gr.	Mittel-Werte	Gewicht nach 6 Tagen Karenz: 920 gr. Ursprünglich 1270 gr.	Gewicht nach 7 Tagen Hungerns 1140 gr. Unsprungliches Gewicht 1500 gr.	Mittel-Werte
Gewicht des Gehirns in gr.	7,7806	8,5905	8,1855	8,7004	9,2287	8,7355
Trockengewicht des Gehirns auf Körpergewicht bezogen in %	0,60	0,67	0,63	0,94	0,81	0,87
Trockengewicht des Gehirns in gr.	1,7666	1,9053	1,8358	1,7690	2,3079	2,0384
Trockengewieht des Gehirns auf Körpergewicht bezogen in %.	0,13	0,15	0,14	0,19	0,20	0,19
Wassergehalt des Gehirns in gr.	6,1140	6,6852	6,3996	6,9314	6,9208	6,9261
Wassergehalt des Gehirns in %.	77,5	77,8	77,6	78,2	74,9	76,5

Mechanismus einer durch zwei Narkotika verschiedener Toxizität — (z. B. Chloralhydrat und Alkohol) — herbeigeführten narkotischen Vergiftung bei Inanition gestalten? Das Chloralhydrat wird zum grössten Teil an Fett enthaltende Zellen, und zwar einerseits in « Körperzellen », anderseits in Nervenzellen, zum geringeren Teil aber in « Wasser » gebunden. Da der Teilungskoëffizient durch die Inanition nicht verändert wird, die Fett enthaltenden Zellen aber — mit Ausnahme der Gehirnzellen — den grössten Teil ihres Fettes verloren haben, so wird das Chloralhydrat seine Affinität zum Fett der Gehirnzellen in viel höheren Masse ausüben als im normalen Zustande; *die Giftwirkung wird demnach gesteigert.* Aethylalkohol wird laut der Hypothese zum grossen Teil vom « Wasser » gebunden, und nur zum geringen Teil von Fett enthaltenden Zellen. Da der Teilungskoeffizient des Alkoholes durch die Inanition nicht verändert wird, so kann nur um jene geringe Menge Alkoholes mehr in das Gehirn gelangen, welche von den Fett enthaltenden Körperzellen in Folge ihres Fettverlustes nicht aufgenommen wird. Wie aus den Experimenten ersichtlich, genügt diese Quantität Alkoholes nicht, um die Narkose merklich zu steigern (1).

Ich glaube gezeigt zu haben, dass die angeführten Versuchsergebnisse mit der Meyer-Overten'schen Theorie in Einklang zu bringen sind, soferne diese auf den Hungerzustand bezogen wird. Und soferne jene Theorie zu ihrer Begründung noch weitere Beweisführung bedarf, glaube ich den ersten — am höheren Tiere ausgeführten — experimentellen Beweis erbracht zu haben.

Literatur.

1. Delafoy : Comptes rend., t. XCIII, 1881, II, p. 432.
2. Lewin : Compt. rend. de la Soc. Biol., 1887, p. 160.
3. Roger : *Einfluss der Karenz auf die Resistenz der Thiere gegen einige Alkaloïde.* Ber. d. D. chem. Ges., 1888, 4 Ref. 411.
4. Jordan : *Zur Frage über den Einfluss auf die Wirkung der Arzneimittel.* Centralbl. f. med. Wiss., 1895, p. 45.
5. Adducco : *Influenza del digiuns sopra l'intensità di alcuni sustanze tossiche.* Boll. acc. med. di Roma 19, fasc. 2, p. 184, nach Stokvis : Pharmacothérapie, 1, p. 141.

(1) Zur Ermittelung des Chloralhydrat- und Alkoholgehaltes im Gehirne normaler und hungernder Kaninchen in verschiedenen Zeitpunkten der entsprechenden Vergiftungen sind Versuche im Gange.



6. SWIRSKY : *Zur Frage über die Retention des festen Mageninhaltes beim hungernden Kaninchen.* Arch. f. exp. P. und Ph., 41, p. 143.
7. PAUL MEYER : Zeitschr. f. klinisch Med., XLVII, 68.
8. FENYVESSY : *Zur Glukuronsäurefrage.* Dieses Arch., Vol. XII, Fasc. V und VI, 1903.
9. NEBELTHAN : Zeitschr. f. Biol. XXVIII, 138.
10. HANS MEYER : *Zur Theorie der Alkoholnarkose.* Arch. f. exp. P. und Ph. 42, p. 109.
11. E. OVERTON : *Studien über die Narkose.* Jena, 1901.
12. VOIT : *Ueber die Verschiedenheiten der Eiweisszersetzung beim Hunger.* Zeitschr. f. Biol. II, p. 351.
13. OHLMÜLLER : *Die Abnahme der einzelnen Organen bei an Atropie gestorbenen Kindern.* Zeitschr. f. Biol. 18, p. 78.
14. ARCHANGELSKY : Arch. f. exp. Path. und Pharm. 46.

On the Action of Calycanthine

BY

ARTHUR R. CUSHNY,
Professor of Pharmacology, University College, London.

Calycanthine is an alkaloid obtained from Calycanthus glaucus (Wildenow), a plant growing wild in the Southern United States and there known as « sweet brush » or « bubby ». In a number of instances wholesale poisoning of sheep and cattle has occurred from the animals feeding on the calycanthus, which contains some sugar and is thus attractive to them. The alkaloid was first isolated by ECCLES(1) who found that about 2 % was contained in the seeds along with about 39 % of a fixed oil. His work was repeated by WILEY(2), who found about 47 % of oil in the seeds and about 4 1/4 % calycanthine in the remainder after the oil had been extracted. In 1904, Dr. H. M. GORDIN(3) read a preliminary account of the chemistry of calycanthine, giving the chemical constants and a number of colour reactions, and this was followed in 1905 by a more detailed paper(4). In this, he confirms ECCLES' statement that the alkaloid is present in the seeds or achenes to about 2 % and describes the method of isolating it.

Calycanthine proved to be a rather weak base, forming beautiful crystalline salts with a number of acids, and crystalline double salts with platinum and gold chlorides. On analysis it was found to possess the empirical formula $C_{11}H_{14}N_2$, and is thus one of the few alkaloids that are

(1) Proc. Amer. Pharm. Assoc. 1888, p. 84; Western Druggust. 1889, p. 15.
(2) American Chem. Journ., XI., p. 557, 1889.
(3) American Pharmaceutical Assoc. Kansas City, 1904.
(4) Journ. of the American Chem. Assoc. XXVII., p. 145, Feb. 1905.

crystalline at ordinary temperatures and contain no oxygen. A number of colour tests are described for calycanthine.

In regard to the pharmacological action of calycanthine little häs been done. The symptoms observed in cattle poisoned with sweet brush are given by STERNS (1), who quotes the description sent him by Mr. J. H. H. BOYD of Tennessee. The animal after eating some 8 or 10 pods of calycanthus generally goes to the nearest water and often falls dead when drinking, or it may live three or four weeks and then die. The symptoms are said to be those of nervous depression, except that noises cause a sudden jerk followed by tremors for several minutes. The eyes are white and glassy and the head is drawn backwards. Brandy, strong coffee and raw eggs are believed to have some value as antidotes. It has been found poisonous to cattle, sheep, goats, deer and other ruminants, and to squirrels, rats and dogs, while no instance of poisoning in the horse, mule, ass or pig is known. ECCLES states that 2,7 G. of the seed, containing about 0,06 G. of the alkaloid, induced no symptoms in man.

Dr. GORDIN kindly sent me some calycanthine hydrochloride and also some of the powdered and deoleated seeds for pharmacological examination (2). In order to determine whether the alkaloid is possessed of the characteristic action of the seeds, some experiments were performed on cats with the powdered seeds freed from oil. It was found that about a gramme of the powder given by the mouth elicited the same symptoms in cats as 20 to 30 mgs. of the alkaloidal salt. This amount of powdered and deoleated seed contains about 30 or 40 mgs. of alkaloid, and the dose corresponds so closely to that required of the pure salt that the whole action of the seeds may be confidently ascribed to the presence of the alkaloid; the impure form administered by the mouth naturally has to be given in somewhat larger quantities than the alkaloid dissolved in water and injected hypodermically.

The effects of the alkaloidal salt were first examined in frogs by the injection of solutions into the anterior lymph sac. The smallest quantity by which any symptoms could be elicited in frogs of about 30 G. weight, was 5 mgs. Some 20 minutes after this was injected a certain clumsiness was noticeable in the movements of the animal; it rather crawled than hopped, and when it hopped it often fell flat and had some difficulty in

(1) Bull. Torrey Botan. Club, XV., p. 208, 1888,

(2) A preliminary note on the action of calycanthine was published in Dr GORDIN's paper in the Journal of the American Chem. Assoc.



drawing up its hind legs. Spontaneous movements persisted and the animal recovered its position when laid on its back. But when this was repeated the movements of recovery became increasingly clumsy and often a number of efforts were required before the normal position was regained. No definite change in the reflexes was made out at this time, but after 12 to 24 hours, when the animal was otherwise normal in appearance, some slight increase in the reflex irritability was often present. After the injection of 10 mgs. more evident signs of poisoning were elicited in frogs of about 30 G. weight. The first symptoms were the same as those described under the smaller dose, but later the frog lost its spontaneous movements, lay flat on the table and was unable to turn when placed on its back, though it often made efforts to do so, especially when the toe was pinched or other stimulus applied. These movements were often accompanied by marked tremor, especialty of the head. The respiration persisted longer than the spontaneous movements, but finally disappeared. Later, a feeble twitch was the only response to pinching, but on shaking the dish a sudden jerk could be elicited more readily than in a normal frog. This increase in the reflex irritability was generally present only 2 or 3 hours after the injection and was often difficult to make out owing to the other motor symptoms. After 12—24 hours, the increase in the reflexes was much more evident, the slightest noise or tremor of the table causing a series of jerk contractions resembling those of strychnine poisoning except in being very short and often accompanied by tremor. Occasionally a form of spasm was seen differing from that induced by strychnine in consisting in movements of the limbs like those of crawling; this clonic movement was accompanied by opisthotonus of the trunk. The position of the frog during the intervals between these spasms was often characteristic, the thighs being half abducted and the feet brought together; during a spasm the thighs were not adducted as in strychnine tetanus. The spasms always seemed to arise from some external stimulus and when this was repeated the spasm became weaker each time until only a feeble tremor resulted. This condition of weak spasms often continued from 24 to 48 hours. Very often some improvement in the strength of the contractions appeared, but as a general rule this was temporary, the movements becoming feebler and finally disappearing and the animal being found dead after 3 to 4 days. Larger quantities, e. g. 15—20 mgs., caused very similar symptoms, but the progress was more rapid and the animal was found dead generally on the second or third day. The symptoms induced by calycanthine in the frog, then, are slowness and clumsiness and lack of coördination in the

movements, together with convulsions resembling in some features those induced by strychnine, but coming on late, and being marked by shortness, feebleness and tremor.

The character of the symptoms suggested some action on the muscles or nerve terminations. On direct stimulation of the gastrocnemius the tetanic contraction seemed normal and the muscle remained contracted and unfatigued as long as the normal. On the other hand, when an induced interrupted current was used to stimulate the sciatic nerve or lumbar plexus the muscle contracted strongly, but relaxed very soon as if more readily fatigued than usual. And the more marked the symptoms of clumsiness and weakness, the sooner did the muscle relax under rapid nerve stimulation. The weakness and clumsiness of movement exhibited by frogs under calycanthine are thus to be ascribed to the changes in the nerve ends in the muscle rather than to muscular or central nervous action, this alkaloid resembling in this feature many others such as gelseminine, sparteine, atropine and curara (in minimal doses). Like most of these alkaloids, it induces some weakness in the nerve terminations in small doses, while not leading to typical curara paralysis in large quantities. The tremor which often precedes and follows movements under calycanthine also seems attributable to the imperfect conduction of impulses and the rapid fatigue of the nerve terminations.

In addition to this peripheral action calycanthine exerts a distinct influence on the central nervous system of the frog. The reflex irritability is abnormally high and there is a tendency to strychnine-like spasms, although those under calycanthine are very much shorter and in fact are often merely jerks. This augmented reflex excitability, unlike the action on the nerve terminations, sets in comparatively late, no very marked change being apparent as a general rule, until 12—24 hours have elapsed since the injection. This late onset of central symptoms again resembles that seen under atropine. In the presence of the peripheral action, it is difficult to determine whether the nervous symptoms arise from the spinal cord only, as in strychnine, or whether the medulla oblongata may not also be involved in the action. But in several cases the spasms were not the typical tonic spasms of strychnine, but consisted rather in hurried clumsy movements of escape; again, the position of the legs was hardly that of strychnine poisoning.

Spontaneous movements persisted until a late stage in the poisoning and the frog made efforts to return from the back position, so that the higher divisions of the central nervous axis probably are not affected by

calycanthine. A certain amount of sluggishness is always present under minute doses of curara and this was not more marked under calycanthine.

Frogs that received more than 5 mgrs. generally died after a few days, even in cases where the muscular and nervous symptoms appeared less marked after 24 to 36 hours. This is not the general experience with other drugs, such as atropine, which induce similar symptoms, and suggested the examination of the circulation. It was found that calycanthine in the doses requisite to induce symptoms causes marked slowing of the heart.

Experiment I.

A frog of 40 G. weight was pithed and the heart exposed but left covered by the pericardium.

3 h. 09′	52 beats a minute.
3 h. 12′	10 mg. calycanthine hydrochloride injected into the lymphsac in about 1 c.c. of salt solution.
3 h. 17′	39 beats per minute.
3 h. 23′	15 » » »
3 h. 28′	14 » » »
3 h. 30′	Ventricle beats 8 times per minute while the auricles beat twice or thrice to the ventricle's once.
3 h. 39′	Ventricle 4 per minute, auricle and sinus 8 per minute.
3 h. 54′	Ventricle 11 per minute. Atropine applied to the heart.
4 h. 03′	Ventricle 11 per minute.
5 h. 03′	Ventricle 20 per minute and irregular, dropping two or three beats every minute.

In other experiments atropine was injected before the calycanthine, but without changing the general character of the effects. The frog's heart is thus slowed to a marked extent by calycanthine and this is a direct muscular action, the inhibitory mechanism not being involved.

A number of experiments were performed on cats and rabbits, the calycanthine hydrochloride being injected hypodermically in solution in 1—2 c.c. of water. The injection of 5—10 mgs. per kg. body weight is followed by no distinct symptoms; 10—15 mgs. per kg. hypodermically in the rabbit have no effect for nearly two hours, but then induce distinctly exaggerated reflexes with some tremor in movement. The lowest fatal dose in the rabbit is about 20 mgs. per kilo. The symptoms come on generally about half an hour after the injection of a fatal dose and the most characteristic one is the suddet onset of tremor, which continues for a few seconds and then passes off to return after a period of rest of one or two minutes duration. These spasms appear first when the animal is approached and may be associated with some movement of escape. They are not so

marked when a heavy weight falls on the floor, but may be elicited by tapping the back. The reflexes are much exaggerated, the hind legs being pushed backwards when the back is tapped. The animal moves about spontaneously and these movements are marked by tremor and by an apparents tiffness of the legs which may, be merely the result of the tremor, however. When the animal lies still, the fore legs often begin to slip forward and are drawn back with very marked tremor. The head is held in a normal position and no opisthotonus is visible. The respiration is fairly good, some dyspnoea following the spasms but hardly more than would be present normally after such muscular exertions. The tremors become more marked and some exhaustion is visible in the intervals between them, the rabbit lying flat on the floor. Still later, a clonic convulsion occurs instead of a tremor, or rather it might be said that the tremor develops into a series of jerks in which the hind legs are rapidly extended and flexed, while the fore legs perform the movements of running. After the convulsion, the exhaustion is more profound, dyspnoea is marked and cyanosis may be made out in the ears. The animal falls on its side with fore legs extended. This interval of exhaustion is followed by renewed clonic spasms, in which, however, there is no opisthotonus. Finally the exhaustion and dyspnoea become more marked, and a clonic spasm passes into opisthotonus, after which the respiration fails to return.

In the cat the first symptoms noted are generally some increased excitability of the reflexes, attended by restlessness, and the animal often hides in corners and presents the signs of fear. When disturbed it walks with a curious stiffness in the legs and any exertion is followed by marked dyspnoea, the mouth being widely opened. When undisturbed it lies in a normal position and appears to sleep. Somewhat later any noise or touch causes a marked jerk which raises the animal off the ground, but which is shorter than the similar movement unter strychnine. When aroused and running across the room, the cat often stops suddenly as if it saw some obstacle in front. Later, these sudden jerks come on without apparent external stimulus. Very often it makes a sudden rush across the room, and the stiffness of the limbs lends this movement a curious galloping appearance. The starts are often accompanied by marked tremor. Still later, series of clonic movements alternate with intervals of exhaustion and dyspnoea. These clonic spasms are marked by great tremor; there is no opisthotonus but rather emprosthotonus. They often seem to arise from the animal making efforts to raise itself from the side position. Finally, the respiration fails to return after one of these convulsions though the violent

dyspnœic movements of the face and head are evidence that the rest of the central nervous system is capable of activity. The cat is much more susceptible to calycanthine than the rabbit, as is true of many convulsive poisons. The lowest toxic dose for cats was not ascertained, but 13 mgs. per kg. was fatal in one case in one and a half hours. The character of the convulsions in the rabbit and cat is so different from that of strychnine poisoning that it seems unlikely that the spinal cord is the chief seat of the action of calycanthine. In order to determine this point, the spinal cord was divided about the level of the first dorsal vertebra in a rabbit unter ether. The animal was allowed to recover from the ether, and an hour later 10 mgs. of calycanthine were injected intravenously. Clonic movements came on in the fore legs and jaws, but no movement in the trunk or hind legs. After the injection of 10 mgs. more a slight increase in the reflex excitability was made out in the hind legs, while clonic movements in the anterior half were very marked. After a few minutes the respiration failed. The slight increase in the reflexes after the second injection shows that calycanthine has a stimulant action on the spinal cord, but only in large doses.

These experiments, along with the character of the movements in poisoning with calycanthine, indicate that the drug is not to be classed with the strychnine group of spinal cord stimulants. It appears to affect a higher part of the central axis primarily, though in large enough quantities the action spreads downwards to the spinal cord and increases the reflexes. I was unable to locate the point of action more precisely, but the convulsions appeared to resemble those which are ordinarily ascribed to stimulation of the region around the pons Varolii and medulla oblongata, such as arises from picrotoxin poisoning.

The action of calycanthine on the frog's heart was so marked that it seemed necessary to investigate whether similar results were elicited by it in the higher animals. For this purpose, the mud turtle was used, the brain destroyed and the heart exposed. The movements were registered by means of a turtle myocardiograph, such as has been used in my laboratory for some years, (Fig. 1). It is a somewhat simplified form of the myocardiograph for the dog. The two sides of the ventricle are attached by threads at *a*, *b*, and each contraction causes these points to approximate and the opposite ends *c*, *d*, of the rods to diverge; the thread (represented by a dotted line) is thus drawn upon and the writing lever descends. *e* is a small pulley over which the thread passes from the movable lever to the recording lever *h*. The relative positions of the levers *a c*, and *b d*, are changed by loosening the screw at *k* and sliding the sheath *m p*, along *a c*.

When calycanthine hydrochloride was dropped on the turtle's heart thus prepared, the results differed in different experiments; in some

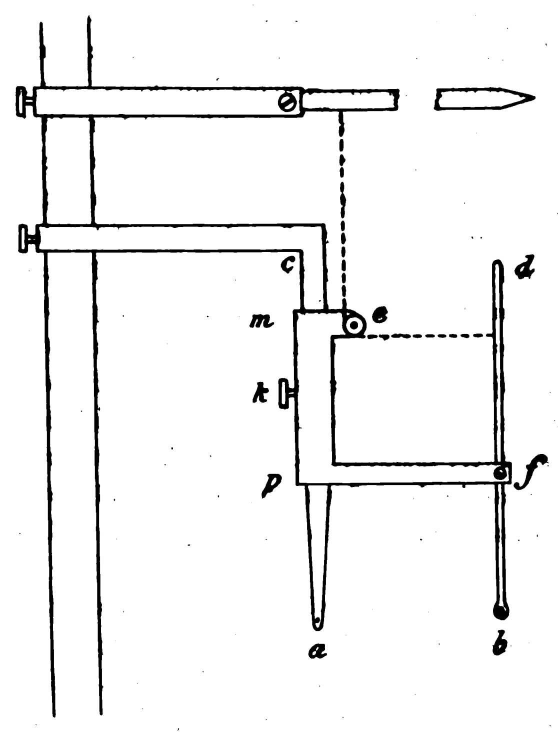
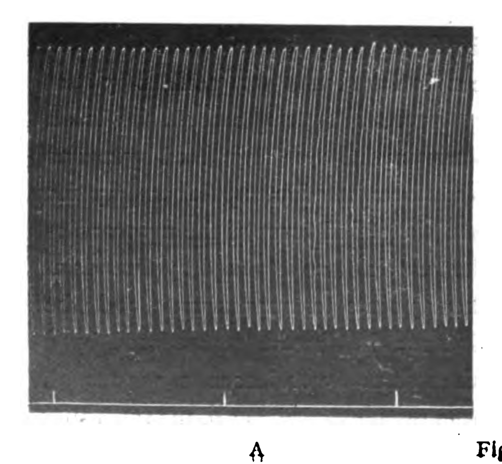
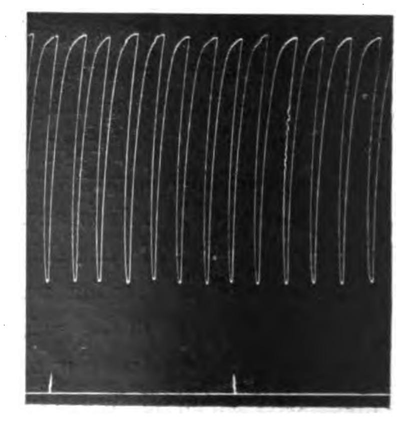


Fig. I.

instances the movements soon became slower without at first changing much in strength (Fig. 2). Very often a few fairly rapid were intercalated





A Fig. II. B

between the slower ones, but these soon disappeared as the slowing became progressively greater. After a time the beats became very distinctly weaker as well, but the heart continued to beat for a long time under calycanthine. In other instances (Fig. 3) the changes in the strength of the

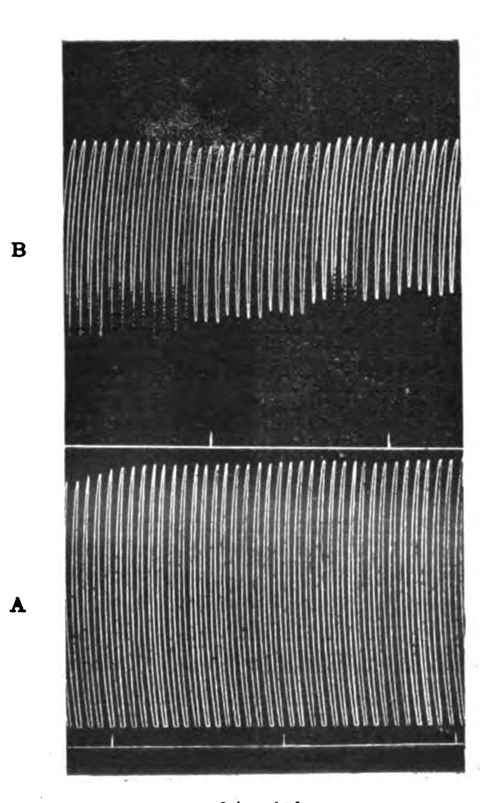


Fig. III.

contractions were the dominant feature, while the rate remained comparatively constant until very late. I am unable to suggest any reason why some hearts should react to calycanthine by progressive weakness while in others the rate alone is changed, but similar results are often observed from the action of poisons (quinine) on the frog's heart. These effects were not changed by the previous application of atropine nor by dropping it on the heart after the action of calycanthine had been developed.

A number of bloodpressure experiments were performed on rabbits with very uniform results. The injection of calycanthine was always followed by marked slowing of the heart and generally by a fall of blood pressure (Figs. 4 and 5). The heart then slowly returned to its normal rate and the blood pressure rose. The recovery of the heart was often slow and

imperfect however, and the blood pressure often failed to reach its original height. The effect was unchanged by section of the vagi in the neck or by

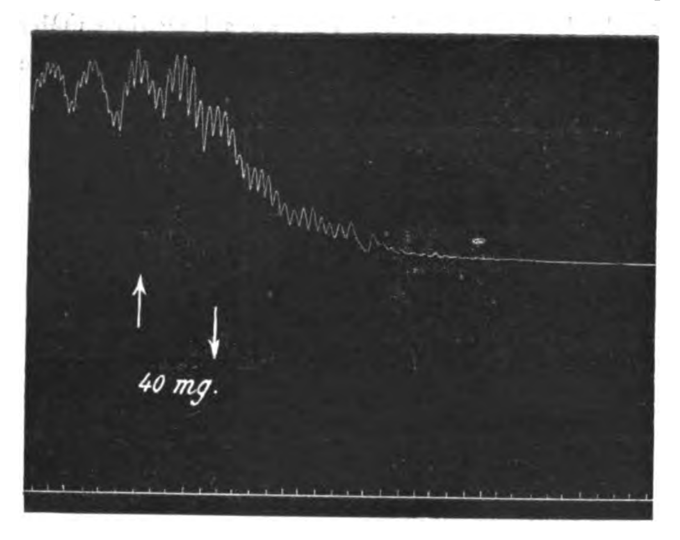


Fig. IV.



Fig. V.

atropine and the nature of the anaesthetic seemed to have no influence on the symptons.

Experiment II.

A rabbit of 2 kgs. weight, anaesthetised with 3,0 G. paraldehyde given per os. A mercury manometer was attached to the right carotid. The injections of calcyanthine hydrochloride were made into the jugular vein and each c.c. of the solution contained 20 mgs.

Normal pressure	74 mm.	Normal pulse rate 42 in 10″
Injected 10 mgs.	74 mm.	» » » 32 » »
After 10 mins.	74 mm.	» » » 38 » »

20 mgs. calycanthine injected.

25 secs. later	Pressure 52	Pulse 26 in 10″
1 min. after inj.	» 59	» 26 » »
2 » » »	» 64	» 26 » »
3 » » »	» 74	» 32 » »

20 mins. later (under Artificial Respiration).
Blood pressure 66—74 Pulse 30 in 10″

40 mgs. injected.

After 25 secs.	0	No pulse recorded.
After 10 mins.	58—62	Pulse 25.

Calycanthine is thus a powerful heart depressant when injected intravenously in mammals, but the effect is transient; the action on the heart is

a direct one, the inhibitory nerves not being involved in it. There is no reason to suppose that the vascular system is affected directly, the fall in blood pressure being sufficiently explained by the cardiac effects.

The pupil is not affected by calycanthine except in the latest stages when the respiration is inadequate. In one experiment the cervical sympathetic trunk was exposed in the rabbit and stimulation after a large dose of calycanthine was found to dilate the pupil, contract the ear vessels and cause protrusion of the eye as efficiently as before the injection. Calycanthine thus seems to have no effect on peripheral ganglia.

Mr. A. Roy Peebles attempted to find an antidote for calycanthine, since poisoning with calycanthus is a common occurrence in cattle and sheep and the subject is of considerable economic importance in some parts of the south of the United States. His experiments led to no entirely satisfactory results, as the rabbits on which he performed his experiments appeared to be peculiarly susceptible to the action of nervous sedatives. He found that chloral in doses of 0,3 G. per kg. repeated in one or two hours, reduced the severity of the spasms and saved the animals if the treatment was instituted before the more violent convulsions came on. But it failed to reinstate those animals in which convulsions were already severe, for although the convulsions were relieved, the respiration became weak and slow and finally ceased, partly doubtless from the action of the poison and partly from that of the antidote on the respiratory centre. Paraldehyde injected hypodermically in doses of 0,5—1 c.c. per kg. appeared to give better results, for though the convulsions were not always entirely prevented, the respiration appeared less depressed. In consideration of the deleterious action of calycanthine on the heart, paraldehyde would appear to be indicated in cases of poisoning rather than chloral, and it is not improbable that it may be more efficacious in cattle and sheep than it proved in the case of our rather susceptible laboratory animals.

Explanation of the Figures.

I. — Myocardiograph for the turtle's heart. The ventricle is attached by stitches to *a* and *b*. *a* is connected with the standard by a bent rod, while *b* moves in the plane of the paper round a hinge joint *f*; *f* is attached to *a c* by the bar *p f m* which is fixed by the screw *k*. The movements of *b* to and from *a* are recorded by a thread passing from *d* over a pulley to the writing lever, which is supported by a spring or counterweight not shown in the figure. Contraction of the ventricle causes a downstroke of the lever, diastole an upstroke.

II, III. — Myocardiograms of the turtles ventricle. In systole the lever descends towards the base-line, on which the time is recorded in minutes. *a* normal, *b* after calycanthine.

IV. — Bloodpressure tracing from rabbit anaesthetised with paraldehyde: *(a)* 40 mgs of calycanthine hydrochloride were injected intravenously between the points indicated by the arrows; artificial respiration was begun immediately after the fall in pressure. *(b)* 10 minutes after the injection.

y stitches
the plate
h is fixed
sing from
erweight
he lever.

descends
b after

dehyde
een the
fter the

